

THESIS

MUNICH

1967<sup>4</sup>

**Zur Frage der Gefäßverträglichkeit  
und klinischen Anwendung des  
intravenösen Kurznarkotikums  
Propanidid**

Gerhard Fank

LANE MEDICAL LIBRARY OF  
STANFORD UNIVERSITY  
300 PASTEUR  
PALO ALTO, CALIFORNIA







ZUR FRAGE DER GEFÄSSVERTRÄGLICHKEIT UND KLINISCHEN  
ANWENDUNG DES INTRAVENÖSEN KURZNARKOTIKUMS PROPANIDID

Aus der Anaesthesieabteilung (Leiter: Prof. Dr. R. Beer)  
der Chirurgischen Universitätsklinik München  
(Direktor: Prof. Dr. R. Zenker)

Inaugural - Dissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
in der  
gesamten Medizin  
und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt  
von  
Gerhard Fank  
aus  
Dachau

1967

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                             |                    |
|-----------------------------|--------------------|
| Berichterstatter:           | Prof. Dr. R. Beer  |
| Mitberichterstatter:        | ./.                |
| Dekan:                      | Prof. Dr. M. Kiese |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 21. II. 1967       |

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                                     | Seite |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Fragestellung                                                                                                                       | 1     |
| Untersuchungen über die Gefäßverträglichkeit<br>von Propanidid im Vergleich zu Thiopentobarbital<br>bei intraarterieller Injektion. | 5     |
| 1) Methodik                                                                                                                         | 5     |
| a) Injektion in die A. centralis des<br>Kaninchenohres                                                                              | 6     |
| b) Injektion in die A. femoralis bzw.<br>A. brachialis des Hundes.                                                                  | 7     |
| 2) Ergebnisse                                                                                                                       | 8     |
| 3) Besprechung der Ergebnisse                                                                                                       | 15    |
| Klinische Untersuchungen über Propanidid im Ver-<br>gleich zu Methohexital-Natrium                                                  | 19    |
| 1) Einleitung                                                                                                                       | 19    |
| 2) Krankengut und allgemeines methodisches<br>Vorgehen                                                                              | 19    |
| 3) Ergebnisse                                                                                                                       | 23    |
| a) Applikationstechnik und Dosierung                                                                                                | 23    |
| b) Narkoseverlauf                                                                                                                   | 25    |
| c) Nebenwirkungen                                                                                                                   | 28    |
| d) Wiederherstellung des Reaktionsvermögens                                                                                         | 30    |
| e) Indikation und Kontraindikation                                                                                                  | 31    |
| 4) Besprechung                                                                                                                      | 32    |
| Zusammenfassung                                                                                                                     | 41    |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## I. FRAGESTELLUNG

Im Hinblick auf die ständig wachsende Zahl der operativen Eingriffe bei ambulanten Patienten hat das Interesse an einem für diesen Zweck geeigneten Narkoseverfahren in den letzten Jahren erheblich zugenommen. Das zu verwendete Narkotikum sollte rasch wirksam und gut steuerbar sein, eine genügend tiefe Analgesie bewirken, bei geringer Toxizität möglichst wenig Nebenwirkungen besitzen und im Organismus schnell abgebaut werden. Eine der wichtigsten Forderungen besteht darin, daß der Patient nach dem operativen Eingriff möglichst schnell wieder voll reaktionsfähig und somit straßenfähig ist.

Die Vielzahl der empfohlenen Methoden, die von den Inhalationsnarkotika wie Chloroäthyl,  $N_2O$ , Divinyläther, Cyclopropan, Halothan bis zu den verschiedensten intravenösen Barbituratverbindungen reicht, zeigt, daß keine die oben gestellten Forderungen voll erfüllt. Den am häufigsten verwendeten Thiobarbituraten haftet der Nachteil der verhältnismäßig langen Nachwirkung an. Die bisherige Lehrmeinung (13) teilte die für Narkosezwecke verwendeten intravenösen Barbiturate in lang-, kurz- und ultrakurzwirkende ein. Die Bezeichnungen sind aber nach heutiger Auffassung nicht befriedigend und sollten nicht mehr verwendet werden.

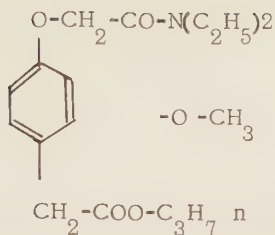
Die Suche nach einem sicheren, risikofreien und nachwirkungslosen Narkosemittel für Kurznarkosen ließ daher nicht nach. Im Jahre 1955 wurde in Amerika unter 2000 zu diesem Zweck synthetisierten Barbituratverbindungen Methohexital-Natrium (in Amerika als Brevimytal Lilly<sup>R</sup> und in Europa als Brevimytal-Natrium<sup>R</sup> im Handel) entwickelt, das sich gegenüber anderen Barbituraten durch eine 2 - 5 mal stärkere Wirkung, wesentlich kürzere Wirkungsdauer und schnellere Erholungszeit auszeichnete. Die Rückkehr der normalen Motilität und Gehfähigkeit, das Fehlen von Müdigkeit und Schlaftendenz nach der Narkose wurde auf den raschen Abbau des Präparates im Organismus zurückgeführt. Eine große Anzahl von Publikationen bestätigt die Vorzüge dieses Narkosemittels. Es wird seit längerer Zeit auch in der Ambulanz der Chirurgischen Universitätsklinik München verwendet.

Auf der Suche nach einem barbituratfreien Narkosemittel fand man unter den Abkömmlingen des substituierten Brenzkatechins, zu denen die bekannten Naturstoffe wie Eugenol, Vanillin und Kaffeesäure gehören, in den Eugenolglykolsäureamiden einen neuartigen Typ eines intravenös anwendbaren Narkosemittels, von denen besonders das Phenoxyessigsäureamid interessant wurde. 1957 beschrieben THUILLIER und DOMENJOZ (60) die narkotische Wirksamkeit desselben,

das mit verschiedenen Lösungsvermittlern nach klinischer Prüfung unter den Bezeichnungen G 29505<sup>R</sup> und Estil<sup>R</sup> in den Handel kam. Die Präparate zeigten eine gute narkotische Wirksamkeit, geringe Beeinflussung der Atem- und Kreislauffähigkeit sowie vor allem einen raschen Abbau im Organismus. Sie schienen daher für die ambulante Kurznarkose besonders geeignet. Leider führten sie bei der breiteren klinischen Anwendung in einem sehr hohen Prozentsatz sowohl zu Venenthrombosen und Phlebitiden als auch bei versehentlicher intraarterieller Injektion zu schwersten Durchblutungsstörungen. In der Regel verursachen intravenöse Injektionen bei einwandfreier Technik keine Beschwerden, doch können vereinzelt Thrombosen und Phlebitiden nach der Injektion auftreten. Bei versehentlicher intraarterieller Injektion kann es zu schwersten Durchblutungsstörungen kommen. Die Durchsicht der Literatur nach derartigen Schäden zeigt, daß eine Reihe von intravenösen Narkotika aber auch andere Präparate bei einer irrtümlichen intraarteriellen Injektion schwere Schäden verursacht haben. Erstmals in der Literatur berichtete 1924 SCHLOFFER (56) von der Injektion von Neosalvaran in die A. cubitalis mit nachfolgender Amputation des Armes. Weitere Publikationen zu dieser Frage liegen von WIWOFF (34), STÖHR (59), DIENST (7), COHEN (5), SCHWARZKOPF (58), WOLF und BURG-HART (69), WEESE und HENTSCHEL (63) vor. PERRET (46) stellte 1959 alle bisher publizierten Fälle zusammen und fand insgesamt 60 gesicherte Fälle durch verschiedenste Arzneimittel bedingt. Aus diesen Arbeiten geht hervor, daß eine intraarterielle Fehlinjektion gar nicht so selten ist und besonders häufig nach Injektion von Kurznarkotika beobachtet wird. Über die besondere Gefährlichkeit von Estil<sup>R</sup> und G 29505<sup>R</sup> liegen auch eine Reihe von Arbeiten vor. Außerdem erwiesen sich beide Medikamente durch eine hohe hämolytische Aktivität schlecht nierenverträglich. Die Präparate wurden leider erst nach einer Reihe schwerer Zwischenfälle aus dem Handel gezogen.

Bei einem neuen intravenösen Medikament ist daher die Gefäßverträglichkeit besonders gründlich zu prüfen. Die Auswirkungen versehentlich intraarterieller Injektionen insbesondere durch Narkosemittel wurden in den letzten Jahren nach verschiedensten Methoden untersucht (3, 5, 7, 10, 28, 29, 33, 34, 35, 36, 37, 39, 40, 42, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66).

Eine andere Verbindung aus der Gruppe der Phenoxyessigsäureamide wurde durch Estersubstitution von HILTMANN synthetisiert und als narkotische Substanz erkannt. Sie war allgemein und intravenös besser verträglich und wurde 1963 von WIRTH (19, 67, 68) als Kurznarkotikum eingeführt. Es handelte sich um das 3-Methoxy-4(N, N-diäthyl-carbamoylmethoxy)-phenylessigsäure-n-propylester (Propanidid), das nach den pharmakologischen Untersuchungen als



Kurznarkotikum eine Reihe von Vorzügen aufweisen sollte. Es sollte rasch wirksam sein und sich durch eine ungewöhnlich kurze postnarkotische Phase auszeichnen. Die Patienten sind angeblich nach wenigen Minuten nach der Narkose wieder wach, ansprechbar und haben nach 20 - 30 Minuten wieder ihre volle psychische und physische Leistungsfähigkeit erreicht.

Bei ausgezeichneter Allgemeinverträglichkeit des Präparates sollte die Atmung, sowie die Funktion von Herz und Kreislauf nicht wesentlich beeinträchtigt sein. Sonstige Nebenwirkungen sollten gering und die lokale Verträglichkeit einwandfrei sein.

Für die klinische Anwendung erschienen daher zwei Fragen von besonderer Wichtigkeit:

1. Wie ist die Gefäßverträglichkeit bei intraarterieller Applikation?
2. Wie kann das Präparat in der Klinik angewandt werden und bestehen gegenüber dem bisher für Kurznarkosen verwendeten Methohexital-Natrium besondere Vorzüge?

Es ist daher Zweck der nachfolgenden Arbeit, diese Fragen zu untersuchen. Im ersten Teil der Arbeit wird die Gefäßverträglichkeit tierexperimentell geprüft und im zweiten Teil die klinische Anwendung untersucht.



## II.        UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE GEFÄSSVERTRÄGLICHKEIT VON PRO-PANIDID IM VERGLEICH ZU THIOPENTOBARBITAL BEI INTRAARTERIELLER INJEKTION

### 1.        Methodik

Zur Untersuchung der Gefäßverträglichkeit stehen eine Reihe von tierexperimentellen Versuchsanordnungen zur Verfügung, die in den letzten Jahren angewandt wurden.

1.        KINMONTH und SHEPHARD (29):  
Injektion in die A. centralis des Kaninchenohres mit Unterbrechung des Kreislaufes durch Abklemmen des Ohres für 15 Minuten.
2.        LOESCHCKE, SOGA, BEER (36):  
wie 1. Abklemmen für 20 Minuten.
3.        BÖHMER und RÜGHEIMER (3):  
Intraarterielle Injektion in die A. femoralis des Hundes.
4.        WEIS und FISCHER (66):  
Intraarterielle Injektion in die A. femoralis der Ratte.
5.        SCHWARZKOPF (58):  
Intraarterielle Injektion in die Mesenterialgefäße der Ratte.
6.        MEYER und THEOBALD (40):  
Interarterielle Injektion in die A. femoralis des Kaninchens.

Alle diese Methoden beruhen darauf, den zu untersuchenden Stoff in eine Arterie eines Tieres einzuspritzen und die Wirkung zu beobachten. Die mit den einzelnen Versuchsanordnungen erhobenen Befunde fallen quantitativ außerordentlich verschieden aus, wobei die Arterienverträglichkeit oder -unverträglichkeit einer Substanz weitgehend von der jeweils verwandten Tierart, dem Applikationsort und den zur Beurteilung von Schäden benutzten Kriterien abhängt. Wegen der relativen Unempfindlichkeit der Tiere erreicht man bei einer normalen Dosierung keine den Schädigungen beim Menschen vergleichbare Veränderung. Es besteht daher die Notwendigkeit, die Versuchsbedingungen zu verschärfen, wobei zwei Möglichkeiten benützt werden:

1.        Unterbrechung des Kreislaufes durch Abklemmen wie bei der Methode nach KINMONTH und SHEPHARD,
2.        Erhöhung der Dosis.

Beide Wege entsprechen nicht den klinischen Verhältnissen und die Übertragung der dabei erhobenen Befunde auf den Menschen ist problematisch. In den im folgenden wiedergegebenen Versuchen wurde ohne Unterbrechung des Kreislaufes die Dosis des Präparates stufenweise erhöht und gleichzeitig mit einem anderen Präparat, dem Thiopentobarbital verglichen. Die Gefäßverträglichkeit desselben ist aus der riesigen Zahl der Anwendungen bekannt. Diese Methode wurde am Kaninchenohr und an der Hundeextremität angewandt.

#### a) Injektion in die A. centralis des Kaninchenohres

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen ausgeführt, die bezüglich des Gewichts und der Ohrengroße ausgewählt waren und unter normalen Stallbedingungen gehalten wurden. Die Größe der Ohren wurde vor dem Versuch planimetrisch bestimmt.

Die Tiere wurden durch eine Inhalationsnarkose mit Halothan/O<sub>2</sub> narkotisiert und atmeten während des Versuches spontan. Unter sterilen Bedingungen wurde die A. centralis eines Ohres freipräpariert und ohne Unterbrechung des Blutstromes mit einem Faden angeschlungen. Dann wurde die Arterie mit einer dünnen Injektionskanüle punktiert und die zu untersuchende Substanz in Richtung des Blutstromes injiziert. Die festgelegte Dosis beider Präparate erfolgte unabhängig von der gewählten Konzentration in gleicher Zeit. Nach der Injektion war eine Blutstillung meistens nicht erforderlich; falls notwendig erfolgte sie durch massigen Druck mit einem Tupfer auf die Injektionsstelle oder durch Straffung der Arterie für einige Minuten. Danach wurde die Hautwunde durch mehrere Nähte verschlossen und mit Nobecutan bedeckt. Die Tiere wurden anschließend über den Zeitraum von 21 Tagen beobachtet. Alle Tiere überstanden den Eingriff gut und die Wundheilung erfolgte ohne Besonderheiten.

Folgende Substanzen wurden geprüft:

1. Propanidid in 2, 5- und 5%iger Lösung
2. Thiopentobarbital in 2, 5- und 5%iger Lösung.

Die Dosierung erfolgte ansteigend von 7mg/kg auf 21 mg/kg und 35 mg/kg Tiergewicht. Bereits bei früheren Versuchen hatte sich für die Dosis von 7 mg/kg bei Thiopentobarbital keine Schädigung gezeigt. Es wurde daher bei den jetzigen Versuchen von diesem Wert ausgegangen.

Die beobachteten Schäden, die aus geringfügigen Randnekrosen und schwersten Nekrosen mit Abstossung größerer Flächen des Ohres bestehen konnten,

wurden planimetrisch im Laufe der Beobachtungszeit bestimmt und bei der Auswertung als Prozente der Ausgangsfläche des Ohres ermittelt.

## b) Injektion in die A. femoralis bzw. A. brachialis des Hundes

In einer weiteren Versuchsanordnung wurden Hunde verschiedener Rasse und Größe ohne besondere Vorbehandlung durch eine intravenöse Injektion von Methohexital-Natrium soweit narkotisiert, daß sie ohne Muskelrelaxantien intubiert werden konnten. Die Narkose wurde dann mit einem Gemisch von Halothan/ $O_2$  fortgesetzt, und die Tiere in Rückenlage auf dem Operationstisch gelagert. Unter sterilen Bedingungen wurde die A. femoralis oder A. brachialis freigelegt. Die Testmenge betrug 50 mg/kg und 65 mg/kg der 2,5- und 5%igen Lösung von Propomid und Thiopentobarbital. Die Injektion erfolgte möglichst rasch und in gleicher Zeit. Dabei kam es bei der Injektion von Thiopentobarbital zu einem Atemstillstand, der eine vorübergehende künstliche Beatmung der Tiere erforderlich machte. Nach der Injektion war eine Blutstillung nicht erforderlich; die Gefäßdurchströmung wurde in keinem Fall behindert. Postoperativ erhielten die Tiere ein Antibiotikum und wurden über einen Zeitraum von drei Wochen beobachtet. Da trotz der hohen Dosierung keine Nekrosen auftraten, wurden zur Objektivierung der entstandenen Schäden folgende Kriterien benutzt: Ödem, Druckschmerz und Bewegungsschmerz. Die Hunde wurden täglich untersucht und die erhobenen Befunde in vier Beobachtungszeiträume aufgeteilt.

|      |                       |   |           |              |
|------|-----------------------|---|-----------|--------------|
| I.   | Beobachtungszeitraum: |   | 1. - 3.   | Tag post op. |
| II.  | "                     | " | 4. - 7.   | " " "        |
| III. | "                     | " | 8. - 14.  | " " "        |
| IV.  | "                     | " | 15. - 21. | " " "        |

Die Schädigungsgrade wurden folgendermassen unterteilt:

|                         |   |                         |
|-------------------------|---|-------------------------|
| <u>Ödem</u>             | 0 | o. B.                   |
|                         | 1 | schwach                 |
|                         | 2 | Pfote                   |
|                         | 3 | ganzes Bein             |
| <u>Druckschmerz</u>     | 0 | o. B.                   |
|                         | 1 | schwach                 |
|                         | 2 | deutlich                |
| <u>Bewegungsschmerz</u> | 0 | o. B.                   |
|                         | 1 | leichtes Hinken         |
|                         | 2 | Schonhaltung und Hinken |
|                         | 3 | komplette Schonhaltung  |

## 2. Ergebnisse

In 141 Einzelversuchen wurden am Kaninchenohr die Auswirkungen einer intraarteriellen Injektion von Propanidid und Thiopentobarbital jeweils in 2,5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 7 mg/kg, 21 mg/kg und 35 mg/kg Tiergewicht untersucht. Die Tabelle 1 gibt sowohl die Zahl der Versuche, die Anzahl der entstandenen Nekrosen als auch die Einzel- und Mittelwerte der prozentualen Nekrosefläche wieder.

In der Abbildung 1 wird die prozentuale Anzahl der Tiere, bei denen nach der Injektion von 7 mg/kg, 21 mg/kg und 35 mg/kg der 2,5- und 5%igen Lösung von Propanidid und Thiopentobarbital in die A. centralis des Kaninchenohres eindeutig Nekrosen entstanden, wiedergegeben. Die Mittelwerte der am Kaninchenohr entstandenen Nekrosefläche in Prozent der Ausgangsfläche des Ohres wird in der Abbildung 2 gezeigt.

| Dosis<br>mg/kg | Anzahl<br>Tiere | Inj. Geschw.<br>im Mittel<br>sec. | Anzahl<br>Nekrosen | Prozent Nekrose-<br>fläche der Einzel-<br>tiere | Mittelwert<br>d. Nekrose-<br>fläche % |
|----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
|----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|

### 5 % Propanidid

|    |    |      |   |           |      |
|----|----|------|---|-----------|------|
| 7  | 11 | 8,5  | 1 | 29,0      | 2.63 |
| 21 | 15 | 9,1  | 2 | 1,6 49,9  | 3.22 |
| 35 | 14 | 18,9 | 4 | 0,46 45,9 |      |
|    |    |      |   | 27,7 0,35 | 3.96 |

### 2,5 % Propanidid

|    |    |      |   |      |      |
|----|----|------|---|------|------|
| 7  | 4  | 9,0  | 0 |      | 0    |
| 21 | 15 | 9,9  | 1 | 23,7 | 1,69 |
| 35 | 15 | 17,0 | 0 |      | 0    |

### 5 % Thiopentobarbital

|    |    |      |   |           |       |
|----|----|------|---|-----------|-------|
| 7  | 6  | 8,5  | 0 |           | 0     |
| 21 | 15 | 7,7  | 2 | 2,71 3,77 | 0,43  |
| 35 | 14 | 15,4 | 4 | 58,8 21,9 | 13,00 |
|    |    |      |   | 43,1 2,88 |       |

| Dosis<br>mg/ kg | Anzahl<br>Tiere | Inj. Geschw.<br>im Mittel<br>sec. | Anzahl<br>Nekrosen | Prozent Nekrose-<br>fläche der Einzel-<br>tiere | Mittelwert<br>d. Nekrose-<br>fläche % |
|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|
|-----------------|-----------------|-----------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------|

2, 5 % Thiopentobarbital

|    |    |      |   |  |   |
|----|----|------|---|--|---|
| 7  | 9  | 9,0  | 0 |  | 0 |
| 21 | 12 | 9,9  | 0 |  | 0 |
| 35 | 11 | 29,5 | 0 |  | 0 |

Tab. 1: Intraarterielle Verträglichkeit von Propanidid und Thiopentobarbital jeweils in 2, 5 und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 7, 21 und 35 mg/ kg Injektion in die A. centralis des Kaninchenohres. Übersicht über Zahl der Versuche, Injektions-Geschwindigkeit, Anzahl der Nekrosen, Einzel- und Mittelwerte der prozentualen Nekrosefläche.  
Beobachtungszeitraum 21 Tage.

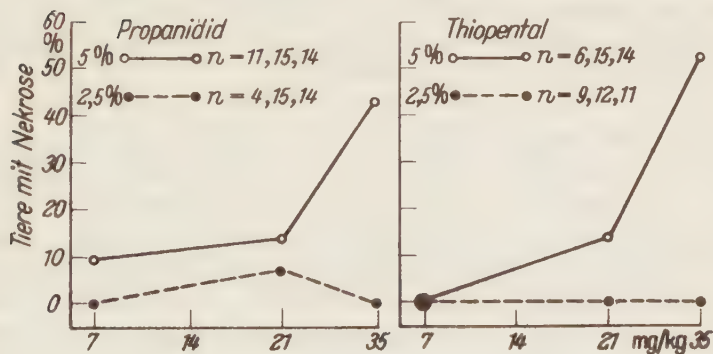


Abb. 1 Injektion von Propanidid und Thiopental(Thiopentobarbital) in 2, 5- und 5%iger Lösung in die A. centralis des Kaninchenohres. Prozentuale Anzahl der Tiere, bei denen nach Injektion von 7, 21 und 35 mg/ kg eindeutig Nekrosen entstanden sind.

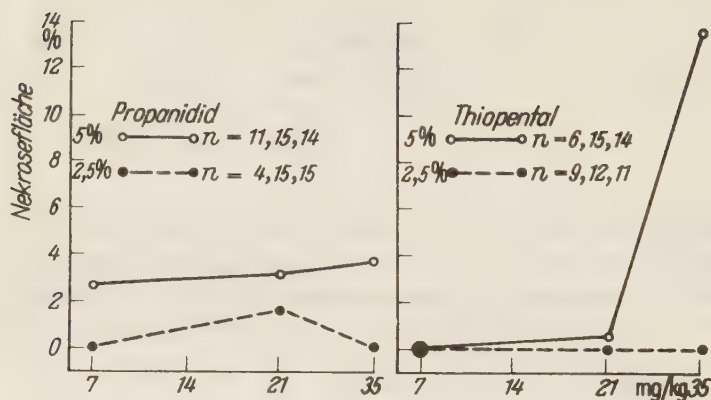


Abb. 2 Mittelwert der am Kaninchenohr entstandenen Nekrosefläche in Prozent der Ausgangsflächen des Ohres nach intraarterieller Injektion von Propanidid und Thiopental (Thiopentobarbital) in 2,5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 7, 21 und 35 mg/kg.

Aus der Abbildung 1 geht hervor, daß sich beide Mittel etwa gleich verhalten. Die Steigerung der Dosis auf 35 mg/kg bewirkte sowohl bei Propanidid als auch bei Thiopentobarbital, daß die Hälfte der Tiere Nekrosen aufwies. Bei dieser Dosis erreichte man bei Propanidid die halbe DL 50 und bei Thiopentobarbital die volle DL 50. Wie die Abbildung 2 zeigt, war das Ausmaß der Schädigung im Mittel sehr gering. Bei 5%igem Propanidid erreichte die entstandene Schädigung kaum 4 %, bei 5%igem Thiopentobarbital machte sie maximal 13 % der Ausgangsfläche aus, wenngleich auch Einzelwerte bei 45,9 % und 58,8 % lagen.

Insgesamt scheinen sich beide Mittel nicht wesentlich zu unterscheiden. Der höhere Mittelwert bei 5%igem Thiopentobarbital bei einer Dosis von 35 mg/kg läßt sich gegen den entsprechenden Wert von Propanidid statistisch nach dem  $t$ -Verfahren nicht absichern. Die Mittelwerte für die 5%igen Lösungen liegen bei beiden Präparaten höher als die der 2,5%igen Lösungen.

Statistisch läßt sich die Frage, ob zwei Pharmaka bzw. zwei Konzentrationen desselben Mittels unterschiedliche Wirkung haben, auch an Hand des  $\chi^2$

Verfahrens entscheiden. (61) Für die Berechnung ist der Prozentsatz der Nekrosefläche die gemessene Größe. Teilt man die Versuchsergebnisse von Propanidid und Thiopentobarbital bei der Dosierung von 35 mg/kg in drei Klassen, und zwar von 0 - 1 %, 1 - 50 % und über 50 % Nekrosefläche, so zeigt die folgende Aufstellung die Anzahl der Fälle in den einzelnen Klassen:

|               | <u>Propanidid</u> |       |          | <u>Thiopentobarbital</u> |       |          |
|---------------|-------------------|-------|----------|--------------------------|-------|----------|
|               | 0-1%              | 1-50% | über 50% | 0-1%                     | 1-50% | über 50% |
| 5%ige Lsg.    | 12                | 2     | 0        | ↔ 6                      | 6     | 2        |
| 2, 5%ige Lsg. | 15                | 0     | 0        | ↓ 11                     | 0     | 0        |

Bei dieser Einteilung und Dosierung ergeben sich bei einer 5%igen Signifikanzschranke Unterschiede zwischen 5%igem Propanidid und Thiopentobarbital im Sinne einer besseren Verträglichkeit des Propanidid.

Dagegen sind bei einer 1%igen Signifikanzschranke die Unterschiede zwischen 5 und 2, 5%igem Thiopentobarbital deutlich.

Teilt man die gleichen Ergebnisse in zwei Klassen ein, und zwar in 0 und in größer als 0, so ergibt sich folgende Gruppierung:

|                 | <u>Propanidid</u> |              | <u>Thiopentobarbital</u> |              |
|-----------------|-------------------|--------------|--------------------------|--------------|
|                 | 0                 | größer als 0 | 0                        | größer als 0 |
| 5%ige Lösung    | 8                 | 6            | 6                        | 8            |
| 2, 5%ige Lösung | 15                | 0            | 11                       | 0            |

Bei einer 1%igen Signifikanzschranke zeigt sich für beide Stoffe das bessere Verhalten der 2, 5%igen Lösung gegenüber der 5%igen Lösung.

Von den insgesamt 76 Versuchen an Hunden sind in der Tabelle 2 und 3 die erhaltenen Werte sowie Angaben über Gewicht der Tiere, Injektionsdauer und postoperatives Verhalten wiedergegeben. Bei der Dosierung von 65 mg/kg konnte nur Propanidid getestet werden. Ein Vergleich mit Thiopentobarbital war bei dieser Dosierung nicht möglich, da die Tiere trotz Intubation und künstlicher Beatmung infolge akuten Herzversagens starben.

In der Abbildung 3 sind die Mittelwerte der Schädigungsgrade in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach der Injektion dargestellt, die nach einer Injektion von Propanidid und Thiopentobarbital in die A. femoralis des Hundes jeweils in 2, 5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 50 mg/kg Tiergewicht erhalten

| Substanz                   | Dosis mg/kg | Anzahl der Tiere | Inj. Geschw. sec. | Mittelwerte der Schädigungsgrade |     |              |     |                |     |     |     |
|----------------------------|-------------|------------------|-------------------|----------------------------------|-----|--------------|-----|----------------|-----|-----|-----|
|                            |             |                  |                   | Oedem                            |     | Druckschmerz |     | Bewegungsschm. |     |     |     |
|                            |             |                  |                   | I                                | II  | III          | IV  | I              | II  | III | IV  |
| Propanidid<br>5 %          | 50          | 9                | 13,9              | 0,1                              |     | 1,4          | 0,1 |                | 2,3 | 0,6 |     |
| Thiopentobarbital<br>5 %   | 50          | 10               | 21,1              | 0,4                              | 0,3 | 0,1          |     | 1,5            | 0,6 | 0,1 | 1,4 |
| Propanidid<br>2,5 %        | 50          | 8                | 16,5              | 0,4                              |     |              |     | 1,0            |     |     | 0,9 |
| Thiopentobarbital<br>2,5 % | 50          | 8                | 10,1              | 0,4                              |     |              |     | 1,0            | 0,4 |     | 1,5 |
| Propanidid<br>5 %          | 65          | 11               | 46,8              | 1,3                              | 0,4 | 0,1          |     | 1,3            | 0,4 | 0,2 | 1,5 |
| Propanidid                 | 65          | 10               | 35,4              | 0,1                              |     |              |     | 1,3            | 0,2 |     | 0,7 |

Tab. 2

Intraarterielle Injektion von Propanidid und Thiopentobarbital in 2,5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 50 mg/kg sowie von 2,5 % Propanidid bei einer Dosierung von 65 mg/kg in die A. femoralis des Hundes. Anzahl der Versuche, Injektionsgeschwindigkeit und postop. Verhalten, Beobachtungszeitraum (I, II, III, IV) und Schädigungsgrad siehe Text.

wurden. Bei beiden Präparaten war ein Ödem nur angedeutet, dagegen zeigte sich ein deutlicher Druck- und Bewegungsschmerz. Propanidid und Thiopentobarbital führten hier zu etwa gleich starken Reaktionen. Die am Kaninchenohr festgestellte bessere Verträglichkeit der 2,5%igen Lösung kommt auch hier wieder zum Ausdruck.

| Substanz                | Mittelwerte der Schädigungsgrade |     |     |    |              |     |     |    |                |     |     |     |
|-------------------------|----------------------------------|-----|-----|----|--------------|-----|-----|----|----------------|-----|-----|-----|
|                         | Ödem                             |     |     |    | Druckschmerz |     |     |    | Bewegungsschm. |     |     |     |
|                         | I                                | II  | III | IV | I            | II  | III | IV | I              | II  | III | IV  |
| 5 % Propanidid          | 2,4                              | 1,6 | 0,4 |    | 1,6          | 0,8 | 0,4 |    | 2,4            | 1,4 | 1,0 |     |
| 2,5 % Propanidid        | 0,4                              |     |     |    | 0,4          |     |     |    | 0,4            |     |     |     |
| 5 % Thiopentobarbital   | 3,0                              | 1,4 |     |    | 1,8          | 0,6 |     |    | 2,0            | 1,6 | 0,8 | 0,4 |
| 2,5 % Thiopentobarbital | 2,6                              | 0,4 |     |    | 1,4          | 0,4 |     |    | 1,8            | 0,6 | 0,2 | 0,2 |

Tab. 3 Intraarterielle Injektion von Propanidid in 2,5- und 5%iger Lösung sowie von Thiopentobarbital bei einer Dosierung von 50 mg/kg in die A. brachialis des Hundes bei je 5 Versuchen. Mittelwerte der Schädigungsgrade. Einteilung der Beobachtungszeiträume (I, II, III, IV) und Schädigungsgrad, siehe Text Seite 10.

Gleichfalls tritt dieser Unterschied zwischen den beiden angewandten Konzentrationen bei einer höheren Dosierung des Propanidids hervor. In Abbildung 4 wird das Verhalten der Tiere nach einer Injektion von 65 mg/kg Propanidid in die A. femoralis des Hundes gezeigt.

In weiteren Versuchen, deren Einzelwerte in der Tabelle 3 enthalten sind, wurde die vordere Extremität des Hundes benutzt. Es kam auch diesmal zu keinen Nekrosen, doch waren hier Ödem, Druck- und Bewegungsschmerz deutlich ausgeprägt. Die Abbildung 5 zeigt die Mittelwerte der insgesamt 20 Versuche. Daraus geht hervor, daß zwischen Propanidid und Thiopentobarbital bezüglich der 5%igen Lösung kein Unterschied in der Verträglichkeit besteht, dagegen wurde die 2,5%ige Lösung von Propanidid besser als die 2,5%ige Lösung von Thiopentobarbital vertragen. Auch bei dieser Versuchsreihe kommt wieder die bessere Verträglichkeit der 2,5%igen Lösung beider Präparate zum Ausdruck.

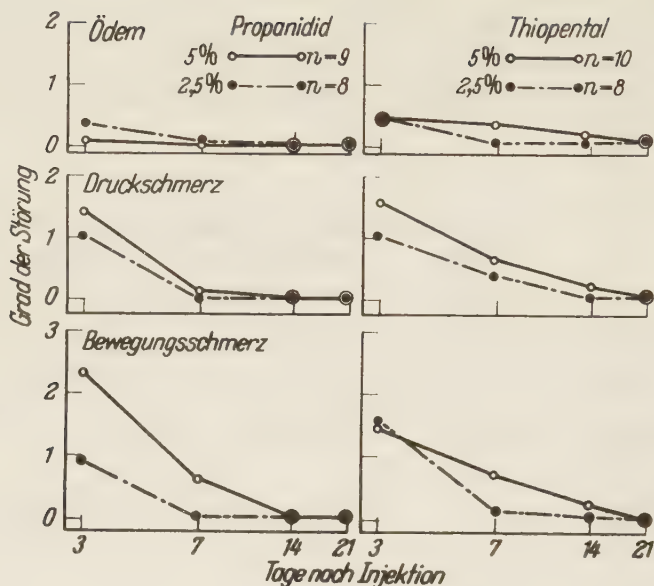


Abb. 3 Mittelwerte für Ödem, Druck- und Bewegungsschmerz nach Injektion von Propanidid und Thiopental (Thiopentobarbital) in die A. femoralis des Hundes jeweils in 2, 5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 50 mg/kg über den Beobachtungszeitraum von 21 Tagen. Gradeinteilung: siehe Text.

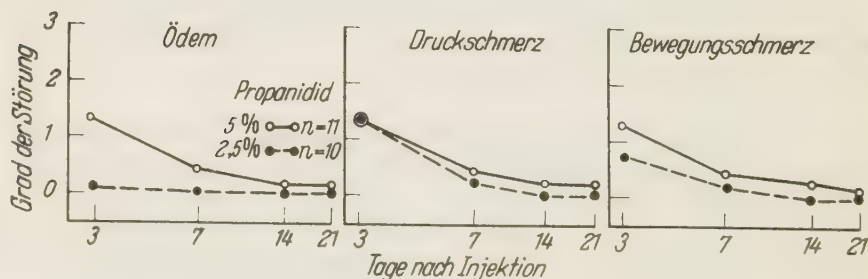


Abb. 4 Mittelwerte für Ödem, Druck und Bewegungsschmerz nach Injektion von 65 mg/kg Propanidid in 2, 5- und 5%iger Lösung in die A. femoralis des Hundes. Beobachtungszeitraum 21 Tage, Gradeinteilung siehe Text.

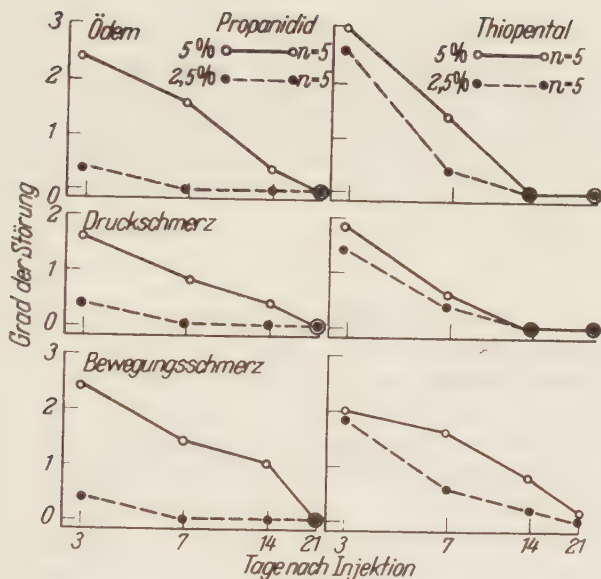


Abb. 5 Mittelwerte für Ödem, Druck- und Bewegungsschmerz nach Injektion von Propanidid u. Thiopental (Thiopentobarbital) i. d. A. brachialis d. Hundes in 2, 5- und 5%iger Lösung bei einer Dosierung von 50 mg/kg Beobachtungszeitraum 21 Tage, Gradeinteilung siehe Text.

## 2. Besprechung der Ergebnisse

Die intraarterielle Verträglichkeit von Propanidid und Thiopentobarbital wurde in zwei Versuchsanordnungen an zwei Tierspezies untersucht. Dabei zeigte sich:

1. Am Kaninchenohr verhielten sich beide Stoffe bezüglich ihrer Gefäßverträglichkeit etwa gleich. Bei steigender Dosierung der 5%igen Lösung von Propanidid und Thiopentobarbital kam es zu Nekrosen, die bei letzterem Mittel etwas stärker ausgeprägt waren,

während die 2, 5%ige Lösung beider Pharmaka sich wesentlich besser verhielt. Thiopentobarbital zeigte keine, Propanidid nur eine kleine Randnekrose bei einem Tier.

2. Ähnliche Befunde wurden bei der anderen Versuchsreihe erhoben. Bei der Injektion in die A. femoralis und A. brachialis des Hundes kam es zwar zu keinen Nekrosen, doch ergab die Bewertung der funktionellen Schäden, daß die schädigende Wirkung beider Mittel etwa in der gleichen Größenordnung lag. Auch hier zeigte sich die bessere Verträglichkeit der 2, 5%igen Lösungen.

Die erhobenen Befunde am Kaninchenohr stehen teilweise im Gegensatz zu Ergebnissen einer früheren Versuchsserie von LOESCHCKE, SOGA und BEER (36), die bei einer Dosierung von 0,2 ml/kg und einer Unterbrechung des Kreislaufs durch Abklemmen der Ohrwurzel für 20 min. fanden, daß Propanidid sich wesentlich schlechter verhält als Thiopentobarbital, Baytinal<sup>R</sup> oder Methohexital. Während Methohexital reaktionslos vertragen wurde, bewirkte Propanidid in 5%iger Lösung etwa eine dreimal so große Nekrosefläche wie 5%iges Thiopentobarbital. Da bei dieser Versuchsanordnung 5%iges Thiopentobarbital deutlich, 2, 5%iges dagegen nur ganz geringe Schäden hervorrief, schien den Verfassern die Übertragung der Ergebnisse auf klinische Verhältnisse zulässig. Bei dieser Versuchsanordnung ist jedoch nicht auszuschließen, daß durch die lange Abklemmungszeit zusätzliche Faktoren wie Sauerstoffmangel, Anhäufung von Stoffwechselprodukten usw. das Ausmaß der durch die zu prüfende Substanz hervorgerufene Schädigung in unterschiedlicher Weise beeinflussen. Die in den vorliegenden Versuchen angewandte Methode mit steigender Dosierung bei erhaltener Gefäßdurchströmung kann die Prüfsubstanz qualitativ nicht verändern und entspricht mehr den Verhältnissen, wie sie bei einer intraarteriellen Fehlinjektion tatsächlich vorliegen. Es ist daher dieser Versuchsanordnung mehr Gewicht zuzusprechen.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse stimmen im wesentlichen mit den Versuchen von HOFFMEISTER, GRÜNVOGEL und WIRTH (21) überein, die die intraarterielle Gefäßverträglichkeit von Narkotika an der Ratte (Injektion in die A. femoralis), Katze (Injektion in die A. cubitalis) und am Kaninchen (Injektion in die A. femoralis) sowie am Kaninchenohr (Methode nach KINMONTH und SHEPHARD) prüften. Dabei fanden sie deutlich Verträglichkeitsunterschiede zwischen Propanidid und Thiopentobarbital. Die Verträglichkeit nahm bei den Ver-

suchen an der Ratte, Katze und am Kaninchen in folgender Reihenfolge zu:

Thiopentobarbital 5 %, Propanidid 5 %, Thiopentobarbital 2,5 %, Propanidid 2,5 %. Am Kaninchenohr war eine Differenzierung zwischen Propanidid und Thiopentobarbital nicht möglich.

In einer anderen Versuchsanordnung an der Ratte fanden WEIS und RUCKES (64), daß funktionelle Schäden nach Thiopentobarbital (25 mg/kg 2,5 %) und Propanidid (25 mg/kg 5 %) gleich schwer waren. Die Schädigungen nach 2,5%iger Propanididlösung waren demgegenüber deutlich geringer.

Bei der Zusammenfassung der vorliegenden Untersuchungen zeigt sich also folgendes Ergebnis:

1. Keines der getesteten Mittel ist absolut gefäßverträglich.
2. Die schädigende Wirkung liegt bei beiden Mitteln etwa in der gleichen Größenordnung.
3. Das Ausmaß der Schädigung nimmt bei der 5%igen Lösung mit Höhe der Dosis zu.
4. Die verdünnten Lösungen (2,5 %) sind bei gleicher Dosis besser verträglich als die konzentrierteren (5 %).

Demnach scheint die Gefährdung eines Patienten bei einer versehentlichen intraarteriellen Injektion mit Höhe der Konzentration zuzunehmen. Es sollte daher in der Klinik Propanidid grundsätzlich nur in der 2,5%igen Lösung angewandt werden.

Allerdings lassen sich die Tierversuche in dieser Hinsicht nur bedingt auf die Verhältnisse am Menschen übertragen, da infolge der relativen Unempfindlichkeit der Tiere mit höheren Dosen als beim Menschen gearbeitet werden muß. Nur im Vergleich mit bekannten Präparaten, deren Verträglichkeit aus der riesigen Zahl der Anwendungen in der Klinik bekannt ist, lassen sich bei einem neuen Präparat gewisse Rückschlüsse ziehen. In der Literatur wird über eine Reihe von schweren Schäden nach versehentlicher intraarterieller Injektion von 5%igen Thiopentobarbital, jedoch nie über Schäden nach 2,5%igen Thiopentobarbital berichtet. Aus diesem Grund wird auch Thiopentobarbital in der Klinik meistens in der 2,5%igen Lösung verwendet.

Die Schlußfolgerung aus der vorliegenden Untersuchung, wonach sich 2,5%iges Propanidid ebenso gut verhält wie 2,5%iges Thiopentobarbital erfährt

insofern eine Einschränkung, als Thiopentobarbital üblicherweise langsam in intermittierenden Dosen, Propanidid als typisches Kurznarkotikum schnell verabfolgt wird, wodurch im Falle einer intraarteriellen Fehlinjektion die Gefahr einer Schädigung vergrößert wird.

### III. KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PROPANIDID IM VERGLEICH ZU METHOHEXITAL-NATRIUM

#### 1. Einleitung

Die im ersten Teil der Arbeit vorgelegten experimentellen Ergebnisse zur Gefäßverträglichkeit von Propanidid ließen im Hinblick auf die übrigen günstigen pharmakologischen Eigenschaften eine breitere klinische Anwendung gerechtfertigt erscheinen.

Das Ziel der nachfolgenden Untersuchung ist die Prüfung der klinischen Verwendung von Propanidid als Narkotikum. Im Vordergrund steht die Frage der Konzentration der Lösung. Da die experimentellen Untersuchungen die bessere Verträglichkeit der 2,5%igen Lösung ergeben hatten, ist zu prüfen, ob sich mit dieser Konzentration eine ausreichende Narkose erreichen läßt. Ferner soll die Dosierung, der Narkoseverlauf, die Nebenwirkungen, die Wiederherstellung des Reaktionsvermögens sowie die Indikation und Kontraindikation untersucht werden.

An der Chirurgischen Universitätsklinik München wurde für Kurznarkosen bei ambulanten Patienten in den letzten Jahren in der Hauptsache Methohexital-Natrium verwendet. Durch Vergleich mit diesem Präparat sollen die Vor- und Nachteile von Propanidid ermittelt werden. Es wurden je 500 Narkosen mit Propanidid und Methohexital-Natrium ausgeführt und kritisch ausgewertet.

#### 2. Krankengut und allgemeines methodisches Vorgehen

Das Krankengut umfaßte ambulante und stationäre Patienten im Alter von 7 bis 80 Jahren, das Durchschnittsalter betrug bei Propanidid 47 Jahre und bei Methohexital-Natrium 45 Jahre. Das Durchschnittsgewicht lag für Propanidid bei 65 kg und für Methohexital-Natrium bei 62,5 kg. Neben der chirurgischen Erkrankung bestand oft noch ein anderes Leiden, das das Narkoserisiko erhöhte. In der Tabelle 4 sind die Krankheiten angeführt, die aus der Anamnese hervorgingen und durch die Untersuchung bestätigt wurden.

|                                                                            | Propanidid | Methohexital-Na. |
|----------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| Allgemeinzustand                                                           |            |                  |
| normaler Patient bis auf<br>Leiden, das chir. Eingriff<br>bedingt          | 380        | 420              |
| mässige allgem. Krankheiten                                                | 60         | 60               |
| schwere allgem. Krankheiten<br>oder mehrere leichte allgem.<br>Krankheiten | 50         | 20               |
| invalidisierende lebensbedrohen-<br>de Krankheit                           | 10         | -                |
| moribunder Patient                                                         | -          | -                |
| Anamnese                                                                   |            |                  |
| o. B.                                                                      | 380        | 420              |
| Lebererkrankungen                                                          | 33         | 2                |
| Nierenerkrankungen                                                         | 10         | 15               |
| Lungenerkrankungen                                                         | 20         | 10               |
| Herz- und Kreislauferkrankungen                                            | 50         | 50               |
| Alkoholiker                                                                | 2          | -                |
| sonstige Erkrankungen                                                      | 5          | 3                |

Tab. 4 Allgemeinzustand sowie Anamnese der Patienten bei je 500 Narkosen mit Propanidid und Methohexital-Natrium

|                                                                                    | Propanidid | Methohexital-Na. |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------|
| Incisionen von Panaritien,<br>Abscessen, Furunkeln, Kar-<br>bunkeln und Phlegmonen | 100        | 150              |
| Excisionen                                                                         | 30         | 30               |
| Entfernung von Finger- und<br>Zehennägeln                                          | 40         | 40               |
| Einrichtung von Frakturen                                                          | 80         | 100              |
| Reposition von Luxationen                                                          | 40         | 50               |

| Fortsetzung                             | Propanidid | Methohexital-Na. |
|-----------------------------------------|------------|------------------|
| Punktionen                              | 10         | 10               |
| Wundrevisionen, Verbandwechsel          | 10         | 20               |
| Cystoskopien                            | 20         | 30               |
| Aortographien                           | 30         | 50               |
| Gynäkologische Untersuchungen           | 15         | 10               |
| Curettagen                              | 30         |                  |
| Radiumeinlagen                          | 30         |                  |
| Bronchoskopien                          | 15         |                  |
| Durchtrittsnarkose bei der Geburt       | 5          |                  |
| Narkoseeinleitung bei längeren Narkosen | 40         |                  |
| Narkoseeinleitung beim Kaiserschnitt    | 5          |                  |

Tab. 5 Übersicht der Erkrankungen und operativen Eingriffe bei je 500 Narkosen mit Propanidid und Methohexital-Natrium.

20 Patienten klagten über pectanginöse Beschwerden, 8 Patienten hatten einen Herzinfarkt vor mehr als einem Jahr durchgemacht, bei 40 Patienten bestand eine Hypertonie und bei 20 eine Hypotonie, 12 Patienten zeigten die Symptome einer dekompensierten Herzinsuffizienz, 35 Patienten hatten in den letzten 5 Jahren eine Hepatitis gehabt. Bei 30 Patienten bestand eine Emphysebronchitis oder Asthma bronchiale. 5 Patienten hatten eine chronische Nephritis und 15 Kranke ein Blasenleiden. 2 Patienten standen unter Alkoholeinfluß, bei 5 Patienten bestand ein Diabetes mellitus, bei einem Patient bestand eine Epilepsie und bei 2 Patientinnen war eine Eklampsie in der Vorgeschichte. Eine Auslese der Kranken nach bestimmten Richtlinien fand nicht statt. Die Narkosen wurden bei der täglichen Routinearbeit im Rahmen der anaesthesiologischen Versorgung mehrerer großer Kliniken durchgeführt.

In der Hauptsache wurden beide Präparate bei kleinen kurzdauernden Eingriffen in der Allgemeinchirurgie, Urologie und Gynäkologie benutzt. Aber auch zur Einleitung von längeren Narkosen wurde Propanidid verwendet, und zwar bei Patienten, bei denen eine relative Kontraindikation für Barbiturate bestand. In Tabelle 5 sind die Erkrankungen, die den chirurgischen Eingriff erforderlich machten und die Art der Operation enthalten.

Alle Patienten wurden wie zu jeder anderen Narkose entsprechend vorbereitet. Von der allgemeinen Regel, daß der Patient nüchtern sein muß, d. h. die letzte Nahrungsaufnahme mindestens 6 Stunden zurückliegt, wurde nicht abgewichen. War ein chirurgischer Eingriff innerhalb der Sechsstundengrenze unbedingt erforderlich, so wurde der Patient wegen möglichen Erbrechens und nachfolgender Aspiration intubiert. Die ambulanten Patienten erhielten als Praemedikation nur Atropin; bei längeren Operationen erfolgte sie in der sonst üblichen Weise. Nur bei Schnittentbindungen wurde auf die sedierende Komponente verzichtet.

Die Injektion der Narkosemittel erfolgte durch Verweilkanülen. Am gleichen Arm lag auch die Blutdruckmanschette. Bei längeren Operationen wurde nach Möglichkeit die Injektion von Infusionslösungen oder anderen Medikamenten durch eine zweite Nadel verabfolgt. Außerdem wurden die auch sonst bei intravenösen Injektionen bestehenden Vorschriften streng beachtet.

Bezüglich der Konzentration der Lösung von Propanidid wurde grundsätzlich aus Sicherheitsgründen die 2,5%ige Lösung benutzt. Wie aus den vorhergegangenen tierexperimentellen Versuchen sich ergeben hatte, weist diese Konzentration am Tier eine bessere Verträglichkeit auf. Da die Herstellungsfirma Propanidid nur in der 5%igen Lösung in den Handel gebracht hat, wurde diese mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Methohexital-Natrium wurde in 1%iger Lösung verwandt.

Für die Beurteilung der Narkose lag ein Schema zugrunde, das der zusammenfassenden Auswertung der gewonnenen Ergebnisse diene. Neben der Erfassung des Alters, Geschlechts und Gewichts wurde der Allgemeinzustand beurteilt und eine kurze Anamnese erhoben (Tabelle 4). Die Diagnose der chirurgischen Erkrankung, Art und Dauer der Operation wurden ebenfalls erfaßt (Tabelle 5). Bei der Praemedikation wurde das Präparat, die Applikationsart und der Zeitpunkt der Injektion festgehalten. Die Dosierung des Narkosemittels, die Injektionsdauer und der Zeitpunkt bis zum Eintritt der chirurgischen Narkose wurde registriert. (Tabelle 6) Die Wirkungsdauer des Narkosemittels wurde wie folgt unterteilt;

1. Narkosedauer bis zum Wiederauftreten von Lid- und Conjunktivalreflex.
2. Zeitdauer bis zum Zeitpunkt, zu dem Fragen beantwortet werden.
3. Zeitdauer bis zur Wiederherstellung des Reaktionsvermögens.

Außerdem wurde noch die Narkosetiefe nach den üblichen Richtlinien beurteilt. Der Blutdruck und Puls wurde prä-operativ und in Abständen von 1, 2, 5 und 10 min. nach Injektionsbeginn bestimmt. Gleichzeitig wurden Veränderungen

gen der Atmung beobachtet. Besondere Aufmerksamkeit wurde den Nebenwirkungen und der lokalen Verträglichkeit geschenkt (Tabelle 7). Letztere konnten bei stationären Patienten durch tägliche Untersuchung und bei ambulanten Patienten durch Nachuntersuchungen im Rahmen der chirurgischen Nachbehandlung festgestellt werden.

### 3. Ergebnisse

#### a) Applikationstechnik und Dosierung

Propanidid wurde in der Regel nur in der 2,5%igen Lösung benutzt. Durch die Verdünnung wurde die relativ visköse 5%ige Lösung dünnflüssiger und ließ sich trotz des doppelten Volumens in fast der gleichen Zeit wie die 5%ige injizieren. Die Injektion erfolgte durch Verweilkanülen (GORDH) der Stärke 0,9 bis 1,5.

Wegen der Gefahr einer intraarteriellen Injektion im Bereich der Ellenbeuge wurden nach Möglichkeit Venen des Unterarms oder des Handrückens benutzt.

Die zu Anfang der Prüfung als zweckmäßig angesehene Schußinjektion wurde bald verlassen, da eine zu schnelle Injektion eine Verkürzung der Narkosedauer ergab. Die Ergebnisse zeigten, daß sich bei einer Injektionszeit von mehr als 10 sec. die Narkosedauer nicht verkürzte. Die optimale Injektionsgeschwindigkeit lag für eine Normaldosis von 500 mg zwischen 20 und 30 sec. Die langsamere Injektion gewährleistete einen ruhigeren Narkoseverlauf und schützt außerdem vor einer versehentlichen intraarteriellen Injektion.

Die Dosierung betrug im Durchschnitt bei Propanidid 5 - 8 mg/kg und wurde den Erfordernissen des jeweiligen Zustandes des Patienten angepaßt. Bei Erwachsenen und Jugendlichen über 16 Jahren in gutem Allgemeinzustand mit einem Körpergewicht von 70 - 80 kg war für eine Narkose von 3-4 min 500 mg Propanidid, also der Inhalt einer Ampulle erforderlich. Bei 85 Narkosen stellte sich während der Operation heraus, daß die Operationsdauer diese Zeit überschreiten würde. In diesem Fall wurde die Narkose durch ein- bis zweimalige Nachinjektion der halben bis ganzen Menge jeweils um 2 - 3 min. verlängert. Mehr als das Doppelte der Initialdosis wurde niemals verabreicht, vielmehr wurde dann zur Aufrechterhaltung der Narkose auf ein Inhalationsnarkotikum übergegangen. 60 Narkosen für Operationen bis zu einer Dauer von 5 min. wurden von vornherein nach der Propanididinjektion mit einem Gemisch von Lachgas-Sauerstoff im Verhältnis von 3:1 verlängert und bei 50 Narkosen, die länger als 5 min. dauerten, wurde dann noch zusätzlich Halothane gegeben.

Bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand oder höherem Alter sowie Patienten mit Herzinsuffizienz, Coronarsklerose oder Hypertonie war äußerste Vorsicht bei der Dosierung am Platz. Hier wurde die Dosis auf 3 - 5 mg/kg reduziert, das gleiche gilt für die Nachinjektionen.

Bei Kindern war eine relativ höhere Dosis erforderlich. Für die insgesamt 50 Kindernarkosen benötigte man durchschnittlich 10 - 12 mg/kg.

Im allgemeinen wurde für eine Narkose 250 - 500 mg Propanidid benötigt. Die Durchschnittsdosis betrug bei 500 Narkosen einschließlich der Verlängerungen 650 mg. In 45 Fällen wurde Propanidid als Einleitungsnarkotikum für eine längere Operation benutzt. Nach Injektion der vollen Dosis von 300 - 500 mg Propanidid wurde kurz darauf Succinylcholin injiziert und dann intubiert. Die Fortsetzung der Narkose wurde dann mit einem Gemisch von Sauerstoff, Lachgas und Halothane sowie mit Muskelrelaxantien fortgesetzt. Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, daß man von einer Propanidid-Narkose jederzeit auf eine andere Narkose übergehen kann oder Propanidid mit anderen Narkosemitteln kombinieren kann.

Zwischen Methohexital-Natrium und Propanidid bestehen bezüglich der Konzentration, Injektionsgeschwindigkeit und Dosierung wesentliche Unterschiede.

Methohexital-Natrium wurde in 1%iger Lösung benutzt. Die Narkose wurde durch intermittierende Injektion eingeleitet und aufrechterhalten. Eine bestimmte Injektionsgeschwindigkeit wurde dadurch nicht eingehalten; in der Regel wurden 10mg in 5 sec. (2 mg/sec) gespritzt. Wurde dagegen Methohexital-Natrium schneller gespritzt, kam es zu einer Apnoe. Die Dosierung richtete sich grundsätzlich nach dem individuellen Ansprechen. Normalerweise wurde zur Narkoseeinleitung bei Erwachsenen 2 mg/kg (80 bis 150 mg) und im Durchschnitt bei 500 Narkosen 125 mg benötigt. Diese Dosis reichte für eine Narkose von 5 - 8 min. Dadurch waren Nachinjektionen nur selten notwendig. Sollte die Narkose über diese Zeit verlängert werden, so konnte man sie durch Gaben von 20 - 40 mg alle 4 - 7 min. verlängern.

Als Indikation für eine Nachinjektion wurde bei beiden Präparaten die Tonuserhöhung der Kiefer- und Halsmuskulatur, das Auftreten von Schluckbewegungen und als besonderes Kriterium das Wiederauftreten des Lidreflexes bewertet.

b) Narkoseverlauf

Die Propanididnarkose verlief im allgemeinen sehr charakteristisch. Die Patienten verloren noch während der Injektion innerhalb weniger Sekunden das Bewußtsein. Eine Exzitation trat wegen des raschen Anflutens des Narkotikums nicht auf. Nach der Injektion kam es zu einer für die Propanididnarkose typischen etwa 5 - 40 sec. anhaltenden Hyperventilation, wobei sowohl die Frequenz als auch das Atemvolumen anstiegen, letzteres etwa bis um das Zweifache des Ausgangswertes. Darauf folgte eine bis 30 sec. dauernde Atemdepression mit anschließender Normalisierung der Atmung. Eine eigentliche Apnoe, die eine künstliche Beatmung erforderlich gemacht hätte, wurde niemals beobachtet. Nach jeder Nachinjektion kam es zu den gleichen Erscheinungen, jedoch von kürzerer Dauer. Die erwähnten Veränderungen der Atmung traten bei 65 % der Patienten auf. Bei den übrigen konnte keine Änderung der Atemtätigkeit festgestellt werden.

Mit Einsetzen der Hyperventilation trat als Zeichen einer Auswirkung des Narkosemittels auf das Herz- und Kreislaufsystem bei 90 % der Patienten eine Senkung des Blutdrucks und eine Erhöhung der Pulsfrequenz auf, die aber nur ein bis zwei, höchstens 3 min. bestehen blieb. Der größte Abfall des Blutdrucks lag bei 50 % gegenüber dem Ausgangswert. Im Mittel betrug er 25 %. Danach erreichte der Blutdruck wieder seinen Ausgangswert und stieg häufig sogar etwas darüber an. Während der Blutdrucksenkung kam es zu einer Erhöhung der Pulsfrequenz im Mittel um ca. 50 %, die gewöhnlich die Hypotension etwas überdauerte.

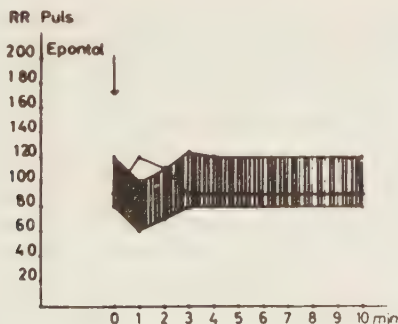


Abb. 6 Mittelwerte des Blutdrucks und der Pulsfrequenz bei 260 Patienten mit einer Dosis von 300 - 500 mg während einer Propanidid-Narkose.

Die Abbildung 6 zeigt die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Drucks und der Pulsfrequenz bei einer Propanidid-Narkose mit einer Dosis von 300 - 500 mg bei 260 Patienten. Der Blutdruck und die Pulsfrequenz wurden präoperativ und in Abständen von 1, 2, 5 und 10 min. bestimmt.

Vom Beginn der Hyperventilation an waren die Patienten operabel. Sie befanden sich dann in einem Narkosestadium, das der 1. bis 2. Stufe des Toleranzstadiums nach GUEDEL entsprach. Bei etwa 84 % der Fälle bestand eine ausreichende Narkosetiefe. Gelegentlich kam es bei sehr schmerzhaften Eingriffen zu Abwehrreaktionen (15,4 %), die aber den Patienten unbewußt blieben. Nur in drei Fällen konnte mit Propanidid keine ausreichende Narkose erzielt werden. Es handelte sich hier um Alkoholiker oder Patienten, die unter Alkoholeinwirkung standen. Die Tabelle 6 gibt die entsprechenden Zahlen wieder.

Mußte die Narkose aus chirurgischer Indikation verlängert werden, konnte man auch auf andere Anaesthetika wie Lachgas, Halothane übergehen. Allerdings durfte man nicht den richtigen Zeitpunkt verpassen, da sonst ein Aufwachen der Patienten zu befürchten war. Diese Verhältnisse bestanden besonders bei den Intubationsnarkosen, bei denen Propanidid als Einleitungsnarkotikum benutzt wurde. Die Intubation unter Succinylcholin und die Fortführung der Narkose mit Lachgas und Halothane mußte hier besonders schnell erfolgen.

Die im Abschnitt a) Dosierung angegebenen Propanididdosen bewirkten im Durchschnitt eine operativ nutzbare Narkosedauer von 3 - 4 min. Der Mittelwert der Wirkungsdauer bis zum Auftreten des Lidreflexes von 500 Narkosen bei einer Durchschnittsdosierung mit 650 mg Propanidid betrug 3,5 min. Das Erwachen aus der Narkose erfolgte außerordentlich rasch und die Patienten waren nach 2 min. in der Lage, Fragen zu beantworten. Die Erinnerung der Patienten knüpfte an die Zeit vor dem Einschlafen an. Im allgemeinen waren die Patienten psychisch unauffällig und meistens sehr erstaunt, daß der Eingriff bereits überstanden war. Allerdings traten nach Operationen an empfindlichen Körperteilen rasch starke Schmerzen auf. Ein Nachschlaf trat niemals auf, so daß die Kranken nach dem Erwachen pflegerisch nicht mehr betreut werden mußten. Nach durchschnittlich 30 min. waren sie wieder voll reaktionsfähig. (Siehe auch Abschnitt d). Die Tabelle 6 zeigt die entsprechenden Zahlen.

Der Narkoseverlauf unter Methohexital-Natrium war etwas anders. Wie bereits erwähnt, zeichnet sich Methohexital-Natrium auch durch einen schnellen Wirkungseintritt und ein rasches Abklingen der Narkose aus. Nach Injektion der entsprechenden Dosis, die im Durchschnitt in doppelt so langer Zeit erfolgte,

schließen die Patienten ruhig ein, doch langsamer als bei der Propanididnarkose. Das Toleranzstadium wurde nach ca. 2 min. erreicht. Gleichzeitig kam es zu einer Abnahme der Atemfrequenz und des Atemvolumens. Auf dem Höhepunkt der Narkose bestand eine Apnoe von 1 - 2 min. Dauer, die durch kontrollierte Beatmung überbrückt werden mußte. Danach setzte die Spontanatmung langsam wieder ein. Außerdem kam es auch zu einer Veränderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz. Die Senkung des Blutdrucks betrug im Durchschnitt 10 - 20 % und hatte 2 min. nach Injektionsbeginn ihren Höhepunkt erreicht, um dann langsam zum Ausgangswert zurückzukehren, der nach 10 min. bei allen Patienten wieder erreicht war. Die Pulsfrequenz stieg in den ersten 3 min. um 20 % an und kehrte langsam in der gleichen Zeit zur Norm zurück. Die Narkosedauer betrug im Mittel 6,5 min.; nach 10 min. konnten bereits 80 % der Patienten Fragen beantworten. Die Narkosetiefe war bei Methohexital-Natrium in einem höheren Prozentsatz ausreichend als bei Propanidid. Durch die häufig auftretende Apnoe hatte man den Eindruck, daß die Narkose ein tieferes Stadium erreichte als bei Propanidid. Versager traten nicht auf. Ein Übergang auf andere Narkosemittel war ebenfalls möglich, erfolgte aber durch die längere Dauer der Narkose seltener. Das Erwachen aus der Narkose erfolgte etwas langsamer, auch spürten die Patienten noch einige Zeit mehr oder weniger Schwindel und Benommenheit. Die Tabelle 6 stellt für beide Medikamente die entsprechenden Zahlen dafür gegenüber.

|                                                               | <u>Propanidid</u> | <u>Methohexital-Na.</u> |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| <u>Durchschnittsdosis</u> mg                                  | 650               | 135                     |
| <u>Wirkungsdauer</u> min.                                     |                   |                         |
| Narkosedauer bis zum Auftreten des Lidreflexes                | 3,5               | 6,5                     |
| Zeitdauer bis zum Zeitpunkt, zu dem Fragen beantwortet werden | 5,5               | 10                      |
| Zeitdauer bis zur Entlassungsfähigkeit                        | 30                | 60                      |
| <u>Narkosetiefe</u>                                           |                   |                         |
| ausreichend                                                   | 420               | 430                     |
| nicht völlig ausreichend                                      | 77                | 70                      |
| nicht ausreichend                                             | 3                 |                         |

Tab. 6 Durchschnittsdosis, Wirkungsdauer und Narkosetiefe Mittelwerte von je 500 Narkosen mit Propanidid und Methohexital-Natrium.

| 1000 Narkosen mit              | Propanidid<br>2,5 % |        | Methohexital-Na.<br>1 % |        |
|--------------------------------|---------------------|--------|-------------------------|--------|
|                                | 500 Narkosen        |        | 500 Narkosen            |        |
| keine Nebenwirkungen           | 443                 | 88,6 % | 412                     | 82,4 % |
| Brechreiz ohne Erbrechen       | 5                   | 1,0 %  | 20                      | 4,0 %  |
| Erbrechen                      | 2                   | 0,4 %  | 18                      | 3,6 %  |
| Singultus                      | 6                   | 1,2 %  | 40                      | 8,0 %  |
| Laryngospasmus                 | -                   | -      | -                       | -      |
| unwillkürl. Muskelbewegungen   | 40                  | 8,0 %  | 10                      | 2,0 %  |
| Akkomodations- u. Sehstörungen | -                   | -      | -                       | -      |
| Schweißausbruch                | -                   | -      | -                       | -      |
| übermäßige Salivation          | -                   | -      | -                       | -      |
| andere Nebenwirkungen          | 4                   | 0,8 %  | -                       | -      |

Tab. 7 Nebenwirkungen von Propanidid und Methohexital-Natrium bei je 500 Narkosen

c) Nebenwirkungen

Die Auswertung der durchgeführten Narkosen nach Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen zeigt die Tabelle 7. Die Zahlen zeigen, daß zwischen Propanidid und Methohexital-Natrium hinsichtlich des Auftretens von Brechreiz, Erbrechen, Singultus und unwillkürlichen Muskelbewegungen größere Unterschiede bestehen. Am häufigsten, und zwar in 8 % der Fälle konnte man Muskelzittern und unwillkürliche Muskelbewegungen bei der Propanididnarkose beobachten. Sie sind nicht mit Abwehrreaktionen bei zu flacher Narkose zu verwechseln und bedingten auch keine Störung des operativen Eingriffs. Nebenwirkungen anderer Art traten bei Propanidid nur sehr selten auf. Singultus wurde bei 1,2 % der Fälle beobachtet. Als besonderer Vorteil war das äußerst seltene Auftreten von Brechreiz (1 %) und Erbrechen (0,4 %) anzusehen. Nebenwirkungen anderer Art wie eine auffallende Gesichtsrötung (0,8 %) unmittelbar nach der Injektion blieben klinisch ohne Bedeutung.

Bei Methohexital-Natrium wurde am häufigsten Singultus (8 %) beobachtet, Brechreiz trat in 4 % und Erbrechen in 3,6 % der Fälle auf.

In der Tabelle 7 nicht enthalten ist ein schwerer Zwischenfall von Allergie nach einer Zweitinjektion von Propanidid. Es handelte sich um eine 68-jährige Frau mit einem Collum-Carcinom des Uterus, die eine Radiumeinlage erhalten sollte. Vor 14 Tagen hatte sie bei der 1. Einlage eine Propanididnarkose einwandfrei vertragen. Der Allgemeinzustand war altersentsprechend, der Blutdruck betrug 150/70 mm Hg. und die Frequenz 72/min., die Atemwege waren frei. In der Anamnese bestand kein Hinweis auf eine allergische Disposition. Nach einer Prämedikation von 0,5 mg Atropin und 10 mg Psyquil<sup>R</sup> intramuskulär wurde die Narkose mit 250 mg Propanidid eingeleitet. Die Patientin schlief sofort ein und wenige Sekunden nach der Propanididinjektion kam es bei der Patientin schlagartig zu einem generalisierten flammenroten Exanthem am ganzen Körper. Der Blutdruck fiel ab und war nicht mehr meßbar. Es kam zu einem schweren anaphylaktischen Schock. Die Operation konnte nicht ausgeführt werden. Die Patientin wurde sofort intubiert und mit Sauerstoff beatmet, außerdem erhielt sie Infusionen mit Plasmaexpander, Calcium, Antihistaminica und Cortison sowie Arterenol. Erst nach 5 min. war der Blutdruck auf 50 mm/Hg angestiegen und nach 8 min. auf 100 mm/Hg. Das Bewußtsein kehrte zurück und die Patientin atmete wieder spontan. Ebenso schnell wie das Exanthem aufgetreten war, klang es wieder ab und war nach einer halben Stunde nicht mehr zu sehen. Im weiteren Verlauf normalisierte sich der Kreislauf wieder und die Patientin war beschwerdefrei. Spätere Untersuchungen durch Intracutantest mit dem Wirkstoff Propanidid und dem Lösungsvermittler Cremophor EL verliefen ohne Ergebnis. Einige Tage später wurde eine Narkose nach gleicher Prämedikation mit einem travenösen Barbiturat anstandslos vertragen.

Außerdem wurden noch 2 weitere Fälle beobachtet, bei denen es nach der zweiten Narkose mit Propanidid zu einem schweren Kreislaufschock gekommen war. Es handelte sich ebenfalls um Patientinnen mit einem Uteruscarcinom. Die erste Propanididnarkose war mit einer Dosierung von 350 mg einwandfrei vertragen worden. Nach 12 bzw. 14 Tagen erfolgte die zweite Narkose mit Propanidid. Beide Patientinnen erhielten je 500 mg Propanidid in ca. 35 sec. injiziert und atmeten während der Narkose ein Gemisch von Sauerstoff, Lachgas und Halothane (1 %) ein. Im Verlauf der Narkose fiel der Blutdruck ab und war nicht mehr meßbar. Durch Infusionen mit Plasmaexpandern und Kreislaufmitteln stieg nach einiger Zeit der Blutdruck langsam wieder an. Die Patienten waren nach der Narkose wach und ansprechbar. Der Allgemeinzustand der Patienten hatte sich inzwischen verschlechtert und die höhere Dosierung wurde nicht mehr vertragen.

Ein weiterer Zwischenfall, der ebenfalls nicht in der Tabelle enthalten ist, wurde bei einer Patientin, bei der wegen einer Menorrhagie eine Abrasio vor-

genommen werden sollte, wenige Sekunden nach einer Injektion von 350 mg Propanidid beobachtet. Hier kam es zu klonisch-tonischen Krämpfen. Zunächst in der Annahme, daß es sich um ein Exzitationszustandsbild handelte, wurde die Narkose durch Lachgas und Halothane vertieft. Die Krämpfe ließen darauf nach und die Operation verlief planmässig. Beim Erwachen aus der Narkose traten die Krämpfe wieder auf. Es zeigten sich am ganzen Körper tonisch-klonische Zuckungen, die besonders stark an den Extremitäten waren. Auf die Behandlung mit Valium<sup>R</sup> und Akineton<sup>R</sup> sowie Calcium intravenös wurden sie etwas schwächer, jedoch erst nach Injektion von Epanutin<sup>R</sup> ließen sie dann im Verlauf einer halben Stunde vollständig nach. Später war die Patientin ansprechbar und hatte keine Beschwerden mehr. Eine nachträgliche gründliche Anamnese ergab außer einer Eklampsie vor 8 Jahren keinen Anhalt für eine diesbezügliche Krankheit.

Der örtlichen Verträglichkeit wurde bei beiden Präparaten besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Es kam nach keiner Injektion von Propanidid und Methohexital-Natrium zu einer örtlichen Reaktion im Sinne einer Venenthrombose oder -phlebitis. Selbst bei 3 paravenösen Injektionen größerer Mengen von Propanidid wurde keine Gewebsreaktion beobachtet.

#### d) Wiederherstellung des Reaktionsvermögens

30 min. nach Narkosebeginn zeigten alle Patienten, die eine Kurznarkose mit Propanidid erhalten hatten, eine vollständige Normalisierung des Reaktionsvermögens und konnten, sofern es die chirurgische Erkrankung erlaubte, zu Fuß mit Begleitung oder allein im Taxi nach Hause entlassen werden. Ein Nachschlaf wurde nach der Propanididnarkose niemals beobachtet, alle Patienten fühlten sich wohl. Die Wiederherstellung des Reaktionsvermögens bei Patienten, bei denen die Narkose mit einem anderen Narkotikum verlängert werden mußte, dauerte entsprechend länger.

Bei Methohexital-Natrium lagen die Verhältnisse diesbezüglich anders. Die Patienten spürten nach dem Erwachen noch leichte Symptome von Schwindel und Schläfrigkeit und Unsicherheit, und zwar, waren aber später eher euphorisch. D. Z. bis zur Entlassungsfähigkeit betrug bei diesen Kranken im Durchschnitt 60 min. Sie konnten natürlich auch nur in Begleitung entlassen werden. In der Tabelle 6 ist die Zeitdauer bis zur Krankenhausentlassung für beide Narkotika gegenübergestellt. Es zeigt sich, daß die Patienten nach der Propanididnarkose früher als nach der Narkose mit Methohexital-Natrium entlassungsfähig waren.

## e) Indikation und Kontraindikation

Propanidid und Methohexital-Natrium wurden in der Hauptsache bei kurzdauernden diagnostischen Eingriffen benutzt, die nicht länger als 3 - 5 min. gedauert haben und früher mit Chloräthyl, Divinyläther oder kurzwirkenden Barbituratderivaten ausgeführt wurden. Die chirurgischen Eingriffe umfaßten Incisionen von Panaritien, Abscessen, Furunkeln, Phlegmonen, Excisionen, Entfernungen von Finger- und Zehennägeln, Repositionen von Frakturen und Luxationen, Wundrevisionen, Cystoskopien und in der Gynäkologie Abrasionen und Untersuchungen. Propanidid wurde außerdem noch für Operationen benutzt, nach denen die Patienten möglichst schnell wieder wach sein sollten. Es war dies bei Bronchoskopien und bei der Durchtrittsnarkose in der Geburtshilfe erwünscht. Bei letzterer Indikation war von besonderem Vorteil, daß die Narkose sehr schnell eintrat und wieder rasch abklang, so daß die Patienten bis zuletzt pressen konnten und nach Durchtritt des Kopfes und Entwicklung des Kindes sofort wieder voll ansprechbar waren. Schließlich wurde Propanidid noch zur Einleitung von Intubationsnarkosen verwendet, und zwar bei Patienten, bei denen eine relative Kontraindikation für die Anwendung von Barbituraten bestand und zur Einleitung der Narkose beim Kaiserschnitt. Hier zeigte sich ebenfalls der ganz besondere Vorteil der schnellen Wirksamkeit von Propanidid. Die Neugeborenen waren stets lebensfrisch und schrien bereits vor der Abnabelung. Außerdem hatten die Frauen keine unangenehmen Erinnerungen an das Einschlafen. Man mußte nicht befürchten, daß entweder die Mutter zu oberflächlich schlief und etwas von der Operation merkte oder das Kind eine Atemdepression nach der Geburt hatte, wie das bei der Narkoseeinleitung mit Barbituraten öfters der Fall ist.

Die Tabelle 7 enthält die Übersicht der Erkrankungen bzw. der Art der Operation bei je 500 Narkosen, die mit Propanidid und Methohexital-Natrium ausgeführt wurden.

Pharmakologische Untersuchungen (33) hatten ergeben, daß Propanidid, allerdings erst nach mehrstündiger Dauerinfusion und excessiver Dosiserhöhung histologisch nachweisbare Veränderungen im Sinne einer chromoproteinämischen Nephrose machte. Dieser Nierenschaden ist Folge einer intravasalen Hämolyse. In weit stärkerem Maße waren diese Veränderungen auch bei Estil<sup>R</sup> und G 29505<sup>R</sup> aufgetreten und hatten schwere Schäden verursacht. Aus diesem Grunde wurde Propanidid bei Kranken mit hämolytischer Anaemie nicht angewandt. Außerdem war demnach Vorsicht bei Erkrankungen der Niere geboten. Wegen des Blutdruckabfalls wurden Propanidid und Methohexital-Natrium nicht bei Kranken angewandt, die im Schockzustand waren. Bei Hochdruckerkrankungen, coronaren Durchblutungsstörungen und Herzinsuffizienz ist Zurückhaltung geboten. Bei diesen Pa-

tienten mußte die Narkose mit der größtmöglichen Vorsicht durchgeführt werden, da diese Patienten einen stärkeren Blutdruckabfall schlecht vertragen.

Für Methohexital-Natrium galten die für andere Barbiturate bestehenden Kontraindikationen wie Asthma, Neigung zu Bronchospasmus, allergische Erkrankungen. Propanidid wurde nicht im Alkoholrausch angewendet, da es bei Patienten, die unter Alkoholkwirkung standen, keine Wirkung gezeigt hatte. Desgleichen wurde es bei Patienten mit Krampfleiden in der Vorgeschichte nicht angewandt.

#### 4. Besprechung

Die klinische Prüfung von Propanidid wurde im Sommer 1963 eingeleitet und war im Herbst 1964 beendet. In diesem Zeitraum wurden über 1000 Narkosen mit Propanidid ausgeführt und davon 500 kritisch ausgewertet. Zum Vergleich dienten 500 Narkosen mit Methohexital-Natrium, das seit Jahren als Kurz-narkotikum verwendet wurde.

Das Krankengut für die beiden Untersuchungsgruppen setzte sich aus ambulanten und stationären Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik und der 1. und 2. Universitäts-Frauenklinik zusammen. Wie die Tabelle 4 und 5 zeigt, lassen sich beide Gruppen mit Ausnahme der Lebererkrankungen zahlenmäßig gut vergleichen. Methohexital-Natrium wurde bei Patienten, in deren Vorgeschichte Lebererkrankungen vorhanden waren, nur zweimal verwendet. Ausserdem wurde Methohexital-Na. nicht zur Einleitung längerer Narkosen benützt.

Die Patienten waren wie zu jeder anderen Narkose entsprechend vorbereitet. Bei Kurznarkosen sollten die Operationsvorbereitungen möglichst vor Narkosebeginn abgeschlossen sein, damit der eigentliche operative Eingriff sofort nach dem Einschlafen erfolgen kann. Hier müssen Anaesthesist und Chirurg aufeinander eingespielt sein.

Obwohl andere Untersucher eine Atropinvorgabe bei Propanidid nicht für unbedingt erforderlich halten, wurde von dieser Regel nicht abgesehen, da die Länge einer Operation und damit die eventuelle Notwendigkeit auf ein anderes Narkosemittel überzugehen nie sicher vorher zu beurteilen ist. HARRFFLDT (16) gab anfangs bei Kurznarkosen mit Propanidid grundsätzlich kein Atropin und hatte bei 2770 Narkosen nichts Nachteiliges gesehen. In einer späteren Publikation (17) über 5000 Narkosen mit Propanidid weist er jedoch darauf hin, daß auf die Vor-

gabe eines Vagolytikums nicht verzichtet werden soll. Auch auf dem Podiumsgespräch der Arbeitstagung der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesie am 25.1.1964 in Frankfurt am Main (72) wurde eine Atropin-Prämedikation empfohlen. Mit einer Vorgabe von Opiaten oder stark wirkenden Analgetica geht der Charakter einer Kurznarkose verloren. Opiate sollten daher nur bei stationären Patienten oder bei operativen Eingriffen, nach denen sehr starke Schmerzen zu erwarten sind, angewandt werden.

Aus den vorhergegangenen tierexperimentellen Versuchen zur Gefäßverträglichkeit hatte sich ergeben, daß die 2,5%ige Lösung von Propanidid eine bessere Arterienverträglichkeit aufweist. Aus diesem Grunde wurde grundsätzlich nur die 2,5%ige Konzentration in der Klinik benutzt. Andere Untersucher (75) sind der gleichen Ansicht und verwenden trotz des großen Injektionsvolumens ebenfalls nur die 2,5%ige Lösung. Bei der klinischen Anwendung ergab sich, daß die Injektion der größeren Flüssigkeitsmenge keine besonderen Schwierigkeiten verursachte. Andere Prüfer (75) verwenden dagegen nur die 5%ige Lösung in der Vorstellung, eine bessere Narkose damit zu erreichen. Ein großer Teil der Prüfer geht beim Einsatz der 2,5- und 5%igen Lösung so vor, daß die 5%ige Lösung bei jungen kräftigen Patienten genommen wird oder bei Eingriffen, die etwas länger dauern, während die 2,5%ige Lösung bei Kindern, bei älteren Patienten mit schlechten Venenverhältnissen genommen wird. Auch die Anhänger der 5%igen Lösung sind der Ansicht, daß man nicht grundsätzlich auf die 2,5%ige Lösung verzichten kann, sondern es immer wieder Fälle gibt, bei denen man aus Gründen der Verträglichkeit und leichteren Injizierbarkeit die 2,5%-Lösung bevorzugen wird. Die umfangreichen Prüfungen der arteriellen Verträglichkeit im Tierversuch haben eindeutig ergeben, daß sowohl die 5%ige als auch die 2,5%ige Propanidid-Lösung sich etwa gleich oder etwas besser als eine entsprechende Konzentration von Thiopentobarbital verhalten, jedoch wie beim Thiopentobarbital die 2,5%ige Lösung wesentlich verträglicher ist als die 5%ige. Das Ausmaß der Schädigung nimmt mit der Höhe der Dosis und Konzentration zu, wobei die Konzentration anscheinend einen größeren Einfluß auf die Verträglichkeit hat als die Dosis. In der Literatur wurden über eine Reihe von schweren Schäden in der klinischen Anwendung nach 5%igen, jedoch nie nach 2,5%igen Thiopentobarbital berichtet. Aus diesen Gründen sollte Propanidid nur in der 2,5%igen Lösung angewandt werden. Der Vergleich mit Thiopentobarbital erfährt eine Einschränkung, als Thiopentobarbital üblicherweise langsam in intermittierenden Dosen, Propanidid als Kurznarkotikum in einer Einzeldosis mit größerer Injektionsgeschwindigkeit verabfolgt wird, wodurch im Falle einer intraarteriellen Fehlinjektion die Gefahr einer Schädigung vergrößert wird. Eine Auswahl der Patienten für die Anwendung der verschiedenen Konzentrationen erscheint schwierig, da eine versehentliche Fehlinjektion in eine Arterie nicht allein vom Alter oder Zustand der Patienten

abhängt. Dann ist es wohl besser, auf die allgemeinen Vorschriften für eine intravenöse Injektion zum Ausschluß einer intraarteriellen Fehlinjektion zu achten (PERRET (45, 46, 47, 49), LOESCHCKE und BEER (35), BOHMER und RÜGHEIMER (3) MOLIER (42)), die leider immer wieder vermißt werden (43, 44). Untersuchungen zur Frage der Narkosetiefe und -dauer, bei denen 20 ml der 2,5%igen bzw. 10 ml der 5%igen Konzentration verwendet wurden, ergaben gleiche Ergebnisse.

Bezüglich der Injektionsgeschwindigkeit gehen die Ansichten auch auseinander. Manche Untersucher bevorzugen die Schußinjektion, während andere zu dem Ergebnis kamen, daß eine optimale Narkosewirkung bei einer Injektionsgeschwindigkeit von 10 - 30 sec. für eine Normaldosis zu erreichen ist. Letztere Ansicht stimmt mit den hier dargelegten Resultaten überein. Die etwas langsamere Injektion ergab deutlich eine längere Narkosedauer und bedingt außerdem eine weniger hohe Gefahr bei einer eventuellen intraarteriellen Injektion.

Bezüglich der Dosis von Propanidid stimmen alle Untersucher überein. Im allgemeinen werden für eine Kurznarkose 5 - 8 mg/kg beim Erwachsenen benötigt. Ältere Patienten und Kranke im schlechten Allgemeinzustand brauchen nur 3 - 5 mg/kg oder weniger. Kinder benötigen eine relativ größere Dosis. HARRFELDT (16) hat dafür ein Schema angegeben, das je nach Altersstufe folgende Dosis vorschlägt:

|        |   |           |              |
|--------|---|-----------|--------------|
| von 10 | - | 16 Jahren | 300 - 500 mg |
| von 6  | - | 10 Jahren | 200 - 300 mg |
| von 4  | - | 6 Jahren  | 100 - 150 mg |

Nach amerikanischen Untersuchern sind sogar bei Kleinkindern Dosen von 20 mg/kg notwendig. Bei älteren Patienten und kachektischen Kranken ist bei der Dosierung äußerste Vorsicht erforderlich. Bei den beschriebenen Zwischenfällen handelte es sich zweifellos um eine zu hohe Dosierung. Von ähnlichen Zwischenfällen berichten PODLESCH (50) und ZINDLER (74) sowie LANGREHR (32). Da nicht immer die Dauer des operativen Eingriffs vor Beginn der Narkose klar zu überblicken ist, wurde die Frage der Nachinjektion auf dem Frankfurter Podiumsgespräch (72) eingehend diskutiert. Aufgrund der guten Verträglichkeit von Propanidid wurde eine 2 - 3malige Nachinjektion der Anfangsdosis für vertretbar angesehen. Auch die vorliegende klinische Untersuchung ergab, daß Propanidid unbedenklich 2 - 3 mal nachinjiziert werden konnte, jedoch die doppelte Anfangsdosis nicht überschritten werden soll, da sonst besser eine Verlängerung der Narkose mit einem Inhalationsnarkotikum angebracht ist.

Versager wurden auch bei anderen Untersuchern wie PODLESCH, ZINDLER (50), RUCHATZ (54), SCHULTE (57), EISTERER (12), DOENICKE (9) sowie RADNAY beobachtet. Worauf die Versager beruhen, war bisher weder experimentell noch klinisch zu klären. Es handelte sich meistens wie bei den beiden vorliegenden Fällen um an Alkohol gewöhnte Patienten. Untersuchungen zu dieser Frage werden durchgeführt. Es ist möglich, daß der Abbau durch Cholinesterase dabei eine Rolle spielt (9).

Der typische Narkoseverlauf mit Propanidid wurde von allen Untersuchern festgestellt. Als Vorzug wurde der schnelle Wirkungseintritt und das rasche Abklingen der Narkose angesehen. In einer Mitteilung der Herstellungsfirma (76) betrug die Narkosedauer bei 1728 bzw. 2026 Narkosen 2 min. (22,3 % bzw. 28,3 %), 4 Min. (56,4 % bzw. 48,2 %) und 6 min. (19,7 % bzw. 22 %) bei einer Dosierung von 500 mg Propanidid der 2,5- bzw. 5%igen Lösung. Die durchschnittliche Narkosedauer der vorliegenden Untersuchung betrug 3,5 min. und stimmte mit den anderen Untersuchungen überein.

Zur Frage der Auswirkung auf die Atmung und den Kreislauf liegen zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen vor. Durchwegs wurde eine kurzdauernde Hyperventilation gesehen, die einige Atemzüge anhält, wobei die Atemvolumina bis um das Zweifache bis Dreifache des Ausgangswertes ansteigen. Es folgt eine Atemdepression von einigen Sekunden Dauer. Die Genese der Hyperventilation ist noch nicht endgültig geklärt und wird nahezu bei allen Phenoxyessigsäure-Derivaten beobachtet. Wahrscheinlich handelt es sich um einen komplexen Vorgang, der durch verschiedene Faktoren verursacht wird. Unter anderem sind auch Abbauprodukte beteiligt. Die mehr oder weniger ausgeprägte Atemdepression wird zum Teil als posthyperventilatorisch, zum anderen auch als zentral bedingt angesehen.

Nach den tierexperimentellen Untersuchungen von LANGREHR wird der initiale Blutdruckabfall durch eine periphere Vasodilation hervorgerufen. Alle Untersucher sind der Ansicht, daß die Blutdruck- und Pulsveränderung nur flüchtig sind und klinisch keine wesentliche Bedeutung haben.

Die vergleichsweise Heranziehung von 500 Narkosen mit Methohexital-Natrium hatte für dieses Präparat keine neuen Gesichtspunkte ergeben. Zur Frage der Narkosevorbereitung und Prämedikation ergab sich kein wesentlicher Unterschied zu Propanidid. Methohexital-Natrium wurde in 1%iger Lösung angewandt. Tierexperimentelle Untersuchungen von LOESCHCKE, SOGA und BEER (36) hatten ergeben, daß Methohexital-Natrium eine bemerkenswerte gute Gefäßverträg-

lichkeit aufweist und im Schrifttum kein Fall einer Gewebsschädigung gefunden werden konnte. Die Injektion erfolgte intermittierend und langsamer als bei Propanidid. Im Durchschnitt wurde für eine Dosis die doppelte Zeit wie bei Propanidid benötigt. Die Dosierung wurde ebenfalls den individuellen Verhältnissen angepaßt und betrug im Durchschnitt 125 mg. Die Narkose selbst verlief im Gegensatz zur Propanididnarkose ruhiger. Die Einschlafzeit war etwas länger, desgleichen die Narkosedauer, die im Durchschnitt  $6 \frac{1}{2}$  min. betrug. Dadurch war die Zahl der Nachinjektionen geringer. Die niedrigere Konzentration und die längere Dauer der Narkose ist als ein Vorteil gegenüber der Propanididnarkose anzusehen. Das schnellere Einschlafen durch Propanidid kann für manche Operationen jedoch von Vorteil sein. Ein Nachteil bei den Methohexital-Natrium-Narkosen ist die häufig auftretende Apnoe, die eine künstliche Beatmung erforderlich macht. Auch von anderen Untersuchern (75) wird hervorgehoben, daß in der initialen Atmungstimulation ein eindeutiger und positiver Unterschied der Propanididnarkose zu Barbituratnarkosen liegt, die praktisch immer zur Atemdepression führt. Der Blutdruckabfall und die Frequenzsteigerung durch Propanidid ist kürzer, aber stärker als bei Methohexital-Natrium. Dadurch ergibt sich im Narkoseverlauf während der Propanididnarkose eindeutig ein besseres Verhalten der Atmung. Die Kreislaufverhältnisse sind dagegen bei der Methohexital-Natrium-Narkose stabiler.

Die Zahl der Nebenwirkungen ist bei beiden Präparaten insgesamt gering. Das bei der Propanididnarkose häufiger beobachtete Muskelzittern glaubt HOFFMEISTER (21, 22) mit einer unterschiedlichen Beeinflussung der mono- und polysynaptischen Reflexe erklären zu können. Zu dieser Frage nimmt auch LANGREHR (32) Stellung. Im Gegensatz zu den Barbituraten werden diese Reflexe durch Propanidid in geringerem Ausmaß oder garnicht narkotisiert. Das Muskelzittern ist auf keinen Fall Ausdruck von zentral ausgelösten Convulsionen. Klinisch verursachten sie keine Störung des operativen Eingriffs.

Ein besonderer Vorteil ist das äußerst seltene Auftreten von Brechreiz und Erbrechen bei Propanidid. Einige Autoren glaubten daraus den Schluß ziehen zu können, die Zeit der letzten Nahrungsaufnahme vor der Operation auf 3 - 5 Stunden verkürzen zu können. Die praktische Erfahrung lehrt jedoch, daß man nie vorher weiß, ob die Narkose nicht mit einem anderen Narkotikum durchgeführt bzw. verlängert werden muß. Es ist daher in keinem Fall von der Sechs-Stunden-Grenze abzuweichen. Bei den Narkosen mit Methohexital-Natrium war die Zahl der Nebenwirkungen von Singultus, Brechreiz und Erbrechen etwas häufiger.

Anaphylaktische Reaktionen waren aufgrund der experimentellen und klinischen Untersuchungen nicht zu erwarten gewesen. Nach WIRTH (68) hatten sich bei einer diesbezüglichen Versuchsanordnung beim Meerschweinchen keine Anzeichen von anaphylaktischen Überempfindlichkeitserscheinungen gezeigt. HARRFELDT (16) berichtet von Untersuchungen an 30 Patienten, die zwischen dem 21. bis 28. Tag nach einer Kurznarkose mit Propanidid auf allergische und anaphylaktische Reaktionen getestet wurden und kein positives Ergebnis ergaben. Außerdem hatten andere Untersucher mehrfach hintereinander bei den gleichen Kranken Narkosen mit Propanidid gemacht. Nach den statistischen Unterlagen der Herstellungsfirma wurden von insgesamt 4010 Narkosen 95 Patienten mit zwei und mehr Narkosen registriert. Bei 69 Patienten, die zwei Propanididnarkosen erhalten hatten, wurden 32 in der 1. Woche, 15 in der 2. Woche, 5 in der 3. Woche und 17 in der 4. Woche durchgeführt. Dabei wurde an Nebenwirkungen bei einem Patienten eine Cyanose und Arrhythmie, bei einem zweiten ein Kreislaufkollaps und bei einem dritten Juckreiz und Atemnot beobachtet. Außerdem berichtet BECK (2) über einen Fall, bei dem 26 Tage nach einer Propanididnarkose eine zweite Propanididnarkose durchgeführt wurde. Einige Minuten nach der Injektion kam es zu einem generalisierten Exanthem mit schwerem Schock. Lappchentest und Intracutanprobe gegen Propanidid und Cremophor EL waren negativ. Über einen weiteren Fall von generalisiertem Exanthem ohne Blutdruckabfall berichtete PRINZHORN (72). Von einem weiteren Fall einer allergischen Reaktion mit Kollaps, Oedem der Lippen, Wangen und Lider nach einer Zweinjektion am 18. Tag berichtete die Herstellungsfirma.

Allergische oder anaphylaktische Reaktionen nach Propanidid sind möglich. Auch nach einer Erstinjektion wurde ein allergisches Exanthem beobachtet (PRINZHORN). Testungen, ob eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder dem Lösungsvermittler vorlagen, haben kein Resultat ergeben.

Die Diskussion über den Pathomechanismus läßt noch viele Fragen offen, z. B. warum es einmal zu allergischen Hauterscheinungen, ein anderes Mal zu anaphylaktischem Schock kommt. Aufgrund der Prüfungsergebnisse sind jedoch allergische Erscheinungen nach Propanidid nicht häufiger als bei anderen Medikamenten.

Die gute Venenverträglichkeit beider Präparate deckt sich gut mit anderweitigen Untersuchungen zu dieser Frage. Nach einer Zusammenstellung (73) von 8511 Narkosen mit Propanidid traten nur 2 Fälle von Thrombosen und 7 Fälle einer Phlebitis auf. Eine Reihe weiterer Untersuchungen bestätigt dieses Ergebnis. Demgegenüber stehen die Untersuchungen einiger anderer Autoren. PODLESCH

und ZINDLER (50, 51) sahen bei ihrem Material ca. 10 % Phlebothrombosen und 2 % Thrombophlebitiden, BORFOOT (75) berichtete von 4 % Phlebitiden. Es ist jedoch anzunehmen, daß die Diskrepanz zwischen diesen Untersuchungen eine andere Ursache haben muß, die eventuell in der Verwendung von Verweilkanülen zu suchen ist. Dieser Frage sind AUBERGER und PIK SAN LO (10) nachgegangen, Sie fanden einen wesentlichen höheren Prozentsatz von Thrombosen und Phlebitiden bei Patienten, bei denen sowohl Propanidid wie auch Infusionslösungen und andere Medikamente durch die Verweilkanüle injiziert worden waren. DOENICKE und Mitarbeiter (9) sah bei 2753 Propanididnarkosen keine Venenschädigung, jedoch bei einigen Versuchspersonen, bei denen am selben Arm nach der Propanididnarkose der Blutdruck gemessen wurde, Thrombophlebitiden mit teilweiser ausgedehnter Wandnekrose. Er sieht als Ursache derselben die Stauung mit der Blutdruckmanschette kurz nach der Injektion an. Außerdem muß vermerkt werden, daß bei den Untersuchungen mit dem Ergebnis schlechter Venenverträglichkeit die 5%ige Lösung verwandt wurde.

Der Hauptvorteil von Propanidid gegenüber Methohexital-Natrium liegt in der kürzeren postnarkotischen Phase. Nach den Erfahrungen der vorliegenden klinischen Untersuchung waren die Patienten nach einer Propanididnarkose schneller als nach einer Narkose mit Methohexital-Natrium voll reaktionsfähig. Spätestens 30 min. nach der Propanidid-Narkose konnten sie aus der Klinik entlassen werden. Besonders für Polikliniken und Krankenhäuser mit einer großen Ambulanz ist das rasche Erwachen aus der Narkose von Bedeutung, da die meisten Häuser nur beschränkte räumliche Möglichkeiten haben, um die Patienten bis zum Abklingen der Narkose unterzubringen. Auch bei dem derzeitigen Mangel an Pflegepersonal ist die kürzere postnarkotische Phase von Vorteil, da die Patienten im Anschluß an die Narkose nicht pflegerisch betreut werden müssen. Auch stellte sich nach der Propanididnarkose kein Nachschlaf ein. Diese Frage ist besonders wichtig für die Straßenfähigkeit. Die Nachwirkungen von intravenös verabreichten Barbituraten, speziell von Thiobarbituraten wurden diesbezüglich erst in den letzten Jahren erkannt und untersucht. Insbesondere die Arbeiten von DOENICKE (8, 9) zeigten, daß der Barbituratspiegel im Serum nach anfänglichem steilen Abfall in den nächsten Stunden nur langsam absinkt und noch nach 24 Stunden in Konzentrationen von 2 - 4 Gama/ml nachweisbar war. Im EEG waren flüchtige, oft nur kurzdauernde, jedoch gehäuft auftretende Ermüdungs- und Schlafstadien charakteristisch, die viele Stunden nach Applikation des Narkotikums andauerten. Wenn auch kürzer, treffen diese Ergebnisse auch für Methohexital-Natrium zu. KREUSCHER (30) untersuchte bei 20 Versuchspersonen nach Propanididapplikation die zur Straßenverkehrstüchtigkeit gehörenden psychophysischen Leistungen mit den Methoden der Elektronystagmographie und einer Testkombination. Durchschnittlich 25 min.

nach Narkosebeginn entsprachen die Untersuchungsbefunde wieder den präanarkotisch ermittelten Ausgangswerten. Die EEG-Untersuchungen von DOENICKE (8, 9) zeigten, daß nach kurzen, tiefen Schlafstadien während der Narkose der Ausgangswert spätestens nach 15 min. wieder erreicht war. Analoge Untersuchungen des Serumspiegels nach Propanididnarkosen bei 10 Versuchspersonen von DOENICKE (9) ergab, daß Propanidid bereits nach 15 - 20 min. im Serum nicht mehr nachweisbar ist. Diese Befunde stimmten mit den klinischen Ergebnissen überein.

Zur Frage der Indikation ergab sich für Propanidid und Methohexital-Natrium zunächst kein wesentlicher Unterschied. Beide Präparate waren als Kurz-narkotikum für alle kurzdauernden chirurgischen und diagnostischen Eingriffe geeignet. Speziell indiziert war Propanidid in Fällen, in denen man nicht gern ein Barbiturat anwendet, aber eine intravenöse Narkose machen möchte, also etwa bei Patienten mit Leberschäden, Ileus oder Asthma. Von geburtshilflicher Seite wurde als besonderer Vorteil der schnelle Wirkungseintritt und die geringe Atemdepression beim Neugeborenen angesehen. Außerdem wurde Propanidid auch als Einleitungsnarkotikum für längere Operationen benutzt. Hier ergaben sich besondere Vorteile für Patienten, bei denen eine relative Kontraindikation für Barbiturate bestand. Auch zur Einleitung der Narkose beim Kaiserschnitt erwies sich Propanidid als günstig. Hier ist man noch mehr als in anderen Fällen auf eine schnelle Wirkung angewiesen, da sich die Frauen gegen eine Gasnarkose wehren, zum anderen Barbiturate für diesen Zwecke wenig brauchbar sind, da sie häufig eine Atemdepression beim Neugeborenen verursachen.

Zur gleichen Indikationsstellung sind andere Untersucher gekommen.

In jüngster Zeit empfahl DOENICKE (9) aufgrund von Erfahrungen bei fast 3000 Narkosen Propanidid als Einleitungsnarkotikum für längere Operationen zu benutzen, da Propanidid gegenüber den Barbituraten deutliche Vorteile bietet. Es ist aber dabei zu bedenken, daß Propanidid nach wenigen Minuten abgebaut ist und dann eine reine Lachgas-Halothan-Narkose vorliegt. Abgesehen von einigen speziellen Indikationen ist aber eine Basiswirkung des Einleitungsnarkotikums für die Narkose nicht unbedingt als ungünstig anzusehen.

Die Kontraindikationen für Propanidid wurden aus den experimentellen Untersuchungen zur Nierenverträglichkeit und Herz- und Kreislaufwirkung hergeleitet. Vereinzelt unter Propanidid beobachtete steile Abläufe im EEG führten zu der Frage, ob nicht eine Erhöhung einer bereits bestehenden Krampfbereitschaft befürchtet werden müsse. Es wurde für möglich gehalten, daß sich hier Propanidid ähnlich verhält wie die Barbiturate, die in kleinen Dosen eine Ak-

tivierung von Krampffoci bewirken. Im ganzen gesehen, sind die Kontraindikationen für Propanidid gering und wurden nicht als absolut angesehen.

#### IV. ZUSAMMENFASSUNG

In dieser Arbeit wird die Gefäßverträglichkeit und klinische Anwendung des neuen intravenösen Narkotikums Propanidid untersucht. Es wurde festgestellt, wie Propanidid sich gegenüber Thiopentobarbital bei der intraarteriellen Injektion am Tier verhält und welche Vorteile es bei der klinischen Anwendung gegenüber einem bisher verwendeten Narkotikum aus der Barbituratreihe, dem Methohexital-Natrium, besitzt.

An narkotisierten Kaninchen und Hunden wurde die Gefäßverträglichkeit nach einer neuen Versuchsanordnung beobachtet. Durch intraarterielle Injektion konnte bei steigender Dosierung und erhaltener Gefäßdurchströmung die Auswirkung der betreffenden Substanz auf das Gefäßgebiet beobachtet werden. In einer Reihe von Einzelversuchen wurde jeweils 7, 21 und 35 mg/kg Propanidid und Thiopentobarbital in 2, 5- und 5%iger Lösung in die A. centralis des Kaninchenohres und jeweils 50 und 65 mg/kg beider Mittel und Konzentrationen in die A. femoralis und A. brachialis des Hundes injiziert. Propanidid und Thiopentobarbital verhielten sich in ihrer Auswirkung etwa gleichwertig, jedoch wurde die 2, 5%ige Lösung von Propanidid gegenüber der 5%igen Lösung besser vertragen. Daher sollte dieser Lösung bei der klinischen Anwendung der Vorzug gegeben werden.

Mit Propanidid wurden 500 Narkosen durchgeführt, ausgewertet und mit einer anderen Reihe von 500 Narkosen mit Methohexital-Natrium verglichen. Dabei ergab sich für Propanidid eine Reihe von Vorteilen. Schneller Wirkungseintritt und rasches Abklingen der narkotischen Wirkung, geringe Wirkung auf Atmung und Kreislauf, geringe Zahl der Nebenwirkungen, insbesondere wenig Brechreiz und Erbrechen, gute Venenverträglichkeit und kurze postnarkotische Phase. Propanidid ist zwar als ideales Narkosemittel noch nicht anzusehen, bedeutet jedoch eine wesentliche Bereicherung der für Narkosen zur Verfügung stehenden Arzneimittel.



An dieser Stelle sei es mir erlaubt, Herrn Professor Dr. med. R. Beer, Leiter der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Universitätsklinik München, für die Überlassung des Themas und für die wertvolle Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.



## LITERATURVERZEICHNIS

1.     Auberger, H., Pik San Lo:  
       Zur Frage der Venenverträglichkeit des intravenösen Kurz- und Ein-  
       Leitungsnarkotikums Propanidid. Anaesthesist 14, 190-193 (1965) Nr. 6
  
2.     Beck, L.:  
       Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum Propanidid in der Geburtshilfe.  
       Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26. 1. 64<sup>X</sup>.
  
3.     Böhmer, D., Rügheimer, E.:  
       Die Folgen der intraarteriellen Injektion von Barbituraten und deren The-  
       rapie.  
       Anaesthesist 11, 112 (1962)
  
4.     Cole, W. H. J.:  
       Klinische Versuche mit Propanidid.  
       Med. J. Aust. 987-990 (1965)
  
5.     Cohen, S. F.:  
       Accidental intra-arterial injektion of drugs.  
       Lancet 2, 361-404 (1948)
  
6.     Clarke, R. S. J., Dundee, J. W.:  
       Vorläufige Beobachtungen mit einem neuen Phenoxyessigsäure-Derivat  
       Propanidid.  
       Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26. 1. 64<sup>X</sup>.
  
7.     Dienst, C.:  
       Med. Welt 14, 812 (1940)
  
8.     Doenicke, A., Gürtner, Th., Kugler, J., Schellenberger, A. Spiess, W.:  
       Experimentelle Untersuchungen über das Ultrakurznarkotikum Propanidid  
       mit Serumcholinesterasebestimmungen, psychodiagnostischem Test und  
       Kreislaufanalysen.  
       Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25. 26. 1. 64<sup>X</sup>.

9. Doenicke, A., Spiess, W., Schellenberger, A. :  
Erfahrungen über 2750 Anaesthesien mit einer barbituratfreien Einleitung (unter Berücksichtigung der ambulanten Anaesthesien).  
Vortrag auf dem Bayer. Chirurgen-Kongress 1966.
10. Dyrberg, V., Johansen, S. H. :  
Lokale Venenreaktion nach Hydroxydion.  
Anaesthesist 10, 268-270 (1961) Nr. 9
11. Eckard, J. :  
Klinische Erfahrungen mit dem Kurznarkotikum Epontol.  
Dtsch. Med. Z. 16, 420-423 (1965), Nr. 12
12. Eisterer, H., Fraumdorfer, G., Porges, P., Seidel, H., Steinbreithner, K.  
Erfahrungen mit Propanidid bei ambulanten Eingriffen.  
Wien, Med. Wschr. 115, 638-641, (1965), Nr. 32
13. Frey, R., Hugin, W., Mayrhofer, I. :  
Lehrbuch der Anaesthesiologie. Springer Verlag, Berlin-Göttingen, Heidelberg, 1955
14. Goldman, V., Kennedy, P. :  
Ein barbituratfreies intravenöses Narkotikum.  
Anaesthesia 19, 424-431 (1964) Nr. 3
15. Gunner, H. W., Harrison, G. A., Walter, W. D., Jenkinson, J. S. :  
Propanidid, ein neues kurzwirkendes Narkotikum.  
Med. J. Austr. 327-329 (1965)
16. Harrfeldt, P. :  
Technik und Erfahrung bei 2700 Kurznarkosen mit Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
17. Harrfeldt, H. P. :  
Zur klinik intravenöser Kurznarkosen unter besonderer Berücksichtigung von Propanidid.  
Zbl. Chir. 90, 945-951 (1965), Nr. 25

18. Heinze, W. :  
Ergebnisse der klinischen Prüfung von Propanidid in einem mittleren Krankenhaus.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>X</sup>.
19. Hiltmann, R., Wollweber, H., Wirth, W., Hoffmeister P. :  
Neue estergruppenhaltige Phenoxyessigsäureamide mit narkotischer Wirksamkeit.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>X</sup>.
20. Hofmann, R. :  
Erfahrungsbericht über die Verwendung des intravenösen Kurznarkotikums Propanidid bei gyn. und geb. Eingriffen unter besonderer Berücksichtigung der Durchtrittsnarkose.  
Zbl. Gynäk. 87, 1457-1466 (1965) Nr. 43.
21. Hoffmeister, F., Grünvogel, E., Wirth, W. :  
Tierexperimentelle Untersuchungen zur intraarteriellen Verträglichkeit von Narkotika.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>X</sup>.
22. Hoffmeister, F. :  
Zur Wirkung von Propanidid auf Spontan-EEG und induzierte Potentiale von Katzen und Kaninchen.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>X</sup>.
23. Howells, T. H., Odell, J. R., Harnik, E. :  
Eine klinische Untersuchung über Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>X</sup>.
24. Howells, T. H., Odell, I. R., Hawkins, T. J., Steane, P. A. :  
Vorläufiger Bericht über FBA 1420, ein barbituratfreies intravenöses Narkotikum.  
Brit. J. Anaesth., 36, 295-301 (1964) Nr. 5
25. Hutschenreuter, K., Heyden, A. :  
Anaesthesieprobleme bei urologischen Eingriffen im höheren Alter.  
Urologe 4. 105-121 (1965), Nr. 3

26. Illes, J. A. :  
Bayer 1420 bei Karotisangiogrammen.  
J. Anaesth. (1964).
27. Kapfhammer, V., Atabas, A. :  
Das intravenöse Kurznarkotikum Propanidid in der Geburtshilfe.  
Kongreßbericht Griechischer Anaesthesisten, Athen 1965
28. Keutner, H. :  
Örtliche Schäden bei intravenösen Injektionen in der Ellenbeuge.  
Chir. 17/18, 78-82 (1947) Nr. 2
29. Kinmonth, J. B., Shephard, R. C. :  
Accidental injektion of Thiopentone into arteries.  
Brit. Med. J. 7, 914-918 (1959)
30. Kreuscher, H. :  
Zur Straßenverkehrstüchtigkeit nach Anwendung von Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
31. Kugler, J., Doenicke, A. :  
Amplituden und hervorgerufene Reaktionen im menschlichen EEG während  
des Schlafes und der Anaesthesie.  
Prog. Brain Res., 18, (1965).
32. Langrehr, D., :  
Endoanaesthetische Wirkung von Propanidid und ihre Bedeutung für das  
Verhalten von Kreislauf und Atmung.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
33. Liebegott, G. :  
Pathologisch-anatomische Befunde nach Anwendung von Kurznarkotika.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
34. Ljwoff, N. :  
Klin. Med. (Mosk) 3, 19 (1923) ref. nach Zentr. Orgeos Chir. 30 911.

35. Loeschcke, G. C., Beer, R.: Nil nocere!  
Zur Vermeidung von Schäden infolge intraarterieller Fehlinjektion.  
Münch. Med. Wschr., 104 1121-1125 Nr. 24 (1962)  
1175-1179 Nr. 25 (1962)
36. Loeschcke, G. C., Soga, D., Beer, R.:  
Untersuchungen über das Ausmaß der Gewebsschäden nach intraarterieller Injektion verschiedener Narkotika.  
Münch. Med. Wschr. 105, 421-425 (1963) Nr. 8
37. Loeschcke, G. C.:  
Lokale Verträglichkeit von Bayer 1420.  
Vortrag auf dem Prüfungs-Colloquium Bayer 1420 am 18.2.63 in Wuppertal-Elberfeld.
38. Loose, K. E., Harms, J.:  
Schäden der peripheren Blut- und Lymphgefäße  
Fischer, A. W., Herget, R., Molineus, G.:  
Das ärztliche Gutachten, München 1950, S. 360
39. Lübke, F.:  
Über Erfahrungen mit Steriod-Narkosen.  
Münch. Med. Wschr., 103, 2319-2394 (1961), Nr. 47
40. Meyer, W., Theobald, W.:  
Experimentelle Untersuchungen zum Problem der Gewebsschädigung bei intraarterieller Injektion am Tier.  
Anaesthesist 12, 150-153 (1963), Nr. 5.
41. Michel, C. F.:  
Die Anwendung von Propanidid in der Gynäkologie.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
42. Moller, M., L.:  
Der drohende Zwischenfall bei der i. v. -Injektion: Die irrtümlich intraarterielle Injektion am Arm.  
Ther. d. Gegenw., 103, 1480 (1964).

43. Oberlandesgericht Hamm, Urteil vom 13.2.1964 (9 U 225/63)
44. Oberlandesgericht Hamm, Urteil vom 29.3.1965 (3 U 267/63)  
veröffentlicht im Dt. Ärztebl. 63 237-239 (1966) Nr. 4.
45. Perret, W.:  
Die versehentliche intra- oder periarterielle Injektion bei intravenöser Injektion in die Ellenbücke.  
Chir. 17/18, 458-462 (1947) Nr. 10
46. Perret, W.:  
Die versehentliche intraarterielle Injektion anlässlich intravenöser Injektion in der Ellenbeuge.  
Med. dKl., 54, 403 (1959) Nr. 10.
47. Perret, W.:  
Die Bedeutung des Injektionsortes zur Verhinderung versehentlicher intraarterieller Injektion am Arm.  
Med. Klin. 57, 230-233 (1962) Nr. 6
48. Perret, W.:  
Die Rechtsprechung bei versehentlicher intraarterieller Injektion anlässlich einer intravenösen Einspritzung in der Ellenbeuge.  
Med. Klin. 57, 487 (1962) Nr. 12
49. Perret, W.:  
Neue Gesichtspunkte zur Vermeidung versehentlicher intraarterieller Injektionen.  
Anaesthesist 12, 22 (1963) Nr. 1
50. Podlesch, I., Zindler, M.:  
Klinische Erfahrungen mit Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64<sup>x</sup>.
51. Podlesch, I., Drewes, J., Küster, D.:  
Kurznarkosen mit Propanidid (Bericht über 323 Narkosen)  
Zbl. f. Chir., 89, 769-774 (1964) Nr. 21

52. Pütter, J. :  
Über den fermentativen Abbau des Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26. 1. 64<sup>x</sup>.
53. Rolfini, G. :  
Narkose beim abdominalen Kaiserschnitt.  
Möglichkeit der Anwendung eines barbituratfreien Mittels zur Einleitung.  
Clin. Ostetr. Gynec. 1964/I 1-17 Nr. 238.
54. Reichatz, I. :  
Die Kurznarkose in der ambulanten Praxis  
Landarzt 42, 382-397 (1966), Nr. 9.
55. Seneque, I., Huguenard, P. :  
Gangrene des doigts apres injection para-veineuse de Piridosal-Diethazin.  
Anaesthesie X 627-631 (1953) Nr. 4.
56. Schloffer:  
Zbl. Chir. 51, 110 (1924)
57. Schulte, H. O. :  
Die Bronchoskopie in Atemlähmung unter Anwendung des Kurznarkotikums Epontol  
Med. Welt 1965, 1757-1760 Nr. 31.
58. Schwarzkopf, H. :  
Vermeidbare Gefäß-Schäden bei Pressuren-Injektion.  
Dt. Med. Wschr. 83, 1089 (1958) Nr. 25
59. Stöhr, O. :  
Fehler und Gefahren bei subcutanen, intramuskulären und intravenösen Einspritzungen.  
Chir., 5, 171-185 (1933, Nr. 5
60. Thuillier, M. J., Domenjoz, R. :  
Anaesth., 6, 163 (1957).

61. Van de Waerden:  
Mathematische Statistik, Berlin 1957
62. Weese, K. :  
Folgen nach versehentlicher intraarterieller Injektion.  
Dt. Ges. wes., 14, 1510-1516 (1959) Nr. 33.
63. Weese, K., Hentschel, M. : Nil nocere! :  
Gangrän nach Injektion in die Arteria cubitalis.  
Münch. Med. Wschr., 103, 1259 (1961) Nr. 25.
64. Weis, K.H., Ruckes, J. :  
Funktionelle und morphologische Untersuchungen nach Injektion des  
Kurz-narkotikums, Propanidid in die A. femoralis der Ratte.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26. 1. 64<sup>x</sup>.
65. Weis, K.H., Fischer, F. :  
Die Folgen der Injektion von Thiopental, Hexobarbital und eines neuen  
intravenösen Kurz-narkotikums in die A. femoralis der Ratte.  
Chir., 33, 134-138 (1962).
66. Weis, K.H., Fischer, F. :  
Wirkungsunterschied von Barbituraten und Thiobarbituraten nach intra-  
arterieller Injektion bei der mit Reerpin vorbehandelten Ratte.  
Klin. Wschr., 40, 205 (1962) Nr. 4.
37. Wirth, W., :  
Pharmakologische und toxikologische Grundlagen über Bayer 1420.  
Vortrag auf dem Prüfungs-Colloquium über das Kurz-narkotikum Bayer  
1420 am 18. 2. 63 in Wuppertal-Elberfeld.
38. Wirth, W., Hoffmeister, P. :  
Pharmakologische Untersuchungen mit Propanidid.  
Vortrag auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26. 1. 64<sup>x</sup>.

69. Wolf, O., Burghardt, V.:  
Über die Folgen einer versehentlichen Injektion von Basisnarkon an der ob. Extremität.  
Zbl.f.Chir., 85, 1332-1338 (1960) Nr. 24.
70. Wyands, J.E., Burfoot, M.P.:  
A clinical study of Propanidid  
Canad. Anaesth. Suj., j. 12 587-594 (1965) Nr. 6
71. Zaffiri, O., Wandone, A., Mazzeo, A.:  
Die ersten Resultate mit Epontol, einem sehr rasch wirkenden, neuen, barbituratfreien Narkotikum.  
Minerva. anaest., 2-11 (1964).
72. Zindler, M.:  
Podiumgespräch über das Kurznarkotikum Propanidid auf der Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesth. am 25./26.1.1964.  
Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol<sup>R</sup>).  
Anaesthesiologie und Wiederbelegung Bd. 4, 301-313  
Springer-Verlag Berlin 1965.
73. Zindler, M., Doenicke, A., Dundee, J.W., Goldman, V., Howels, T.H., Ylles, J., Randnay, P.A., Sankawa, H.:  
Recent advances in i. v. Anaesthetics for ambulatory patients.  
III World Congress of Anaesthesiology, Sao Paulo, Brazil 20-26.9.64.  
Acta anaest. scand. 1965 Supplementum XVII.
74. Zindler, M.:  
Klinische Erprobung von Propanidid, eines neuen nicht barbiturathaltigen ultrakurzwirkenden Narkotikums.  
Med. et. hyg. (Genève) 22, 940-941 (1964) Nr. 661.
75. Die intravenöse Kurznarkose mit dem neuen Phenoxyessigsäurederivat Propanidid (Epontol<sup>R</sup>).  
Bericht über die Arbeitstagung der Dt. Ges. f. Anaesthesie am 25./26.1.64 in Frankfurt/Main.  
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Bd. 4, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965.

76.      Farbenfabriken Bayer:  
Bayer 1420, Ergebnis der klinischen Prüfung.

## Lebenslauf

Ich, Gerhard F a n k, wurde am 26. August 1924 in Berlin als Sohn des Stadtvormunds Otto Fank und seiner Ehefrau Liesbeth geboren.

Von 1930 - 1934 besuchte ich in Berlin die Volksschule und trat anschließend in das Kaiser Wilhelms-Realgymnasium über, wo ich 1943 das Abitur bestand. 1943 wurde ich zur Wehrmacht eingezogen und konnte als Soldat mich im Sommersemester 1944 für das Medizinstudium in Berlin immatrikulieren. Nach der Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft setzte ich 1947 das Studium der Medizin an der Universität München fort und legte 1953 das Staatsexamen ab.

1953-1955 war ich Pflicht- und Volontärassistent am Kreiskrankenhaus Dachau (Chefarzt Dr. E. Hiller) und anschließend bis 1960 Stationsarzt der inneren und chirurgischen Station. Von 1961-1964 war ich an der Anaesthesieabteilung der Chirurgischen Universitäts-Klinik München tätig. 1965 wurde ich mit der anaesthesiologischen Versorgung der 2. Universitäts-Frauenklinik München betraut und bekam die Anerkennung als Facharzt für Anaesthesie.

München, den 6.2.1967









